



# Nouvelles stratégies d'acquisitions non cartésiennes pour l'IRM cardiovasculaire du petit animal

Aurelien Trotier

## ► To cite this version:

Aurelien Trotier. Nouvelles stratégies d'acquisitions non cartésiennes pour l'IRM cardiovasculaire du petit animal. Ingénierie biomédicale. Université de Bordeaux, 2015. Français. NNT : 2015BORD0255 . tel-01272549

**HAL Id: tel-01272549**

**<https://theses.hal.science/tel-01272549>**

Submitted on 11 Feb 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Thèse

PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

MENTION : SCIENCE DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
OPTION : BIOIMAGERIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 1 DÉCEMBRE 2015

**AURÉLIEN TROTIER**

---

NOUVELLES STRATÉGIES D'ACQUISITIONS NON  
CARTÉSIENNES POUR L'IRM CARDIOVASCULAIRE DU PETIT  
ANIMAL.

---

## MEMBRES DU JURY :

|                                  |                                   |                      |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Dr. Monique BERNARD              | Université d'Aix-Marseille        | Rapporteur           |
| Pr. Chrit MOONEN                 | University Medical Center Utrecht | Rapporteur           |
| Dr. Andreas VOLK                 | Institut Curie                    | Examineur            |
| Dr. Baudouin DENIS DE SENNEVILLE | Université de Bordeaux            | Examineur            |
| Pr. Eric Thiaudière              | Université de Bordeaux            | Examineur, président |
| Dr. Sylvain MIRAUX               | Université de Bordeaux            | Directeur de thèse   |



# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Acronymes</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1 Introduction</b>   | <b>11</b> |
| <b>2 Imagerie radiale</b>   | <b>15</b> |
| 2.1 Description de l'espace de Fourier . . . . .  | 15        |
| 2.1.1 Parcours de l'espace de Fourier . . . . .   | 16        |
| 2.1.2 Propriétés de l'espace de Fourier . . . . .   | 17        |
| 2.1.2.1 Régions centrale et extérieure . . . . .  | 17        |
| 2.1.2.2 Résolution et champ de vue . . . . .  | 18        |
| 2.1.3 Trajectoire d'échantillonnage . . . . .   | 19        |
| 2.2 Trajectoire radiale dans l'espace de Fourier . . . . .  | 20        |
| 2.2.1 Principe . . . . .  | 20        |
| 2.2.2 Description mathématique . . . . .  | 21        |
| 2.2.3 Chronogramme des séquences . . . . .  | 22        |
| 2.2.4 Reconstruction . . . . .  | 24        |
| 2.2.5 Avantages et désavantages de la trajectoire radiale . . . . .   | 27        |
| 2.2.5.1 Fonction d'étalement du point . . . . .   | 28        |
| 2.2.5.2 Distribution des points échantillonnés . . . . .  | 29        |
| 2.2.5.3 Mouvements et flux . . . . .  | 30        |
| 2.2.5.4 Sur-échantillonnage en lecture . . . . .  | 32        |
| 2.2.5.5 Déviations des gradients . . . . .  | 33        |
| 2.2.5.6 Sensibilité aux effets d'Off-Résonance . . . . .  | 34        |
| 2.3 Résumé . . . . .  | 35        |
| <b>3 Développement d'une méthode d'angiographie dynamique avec une séquence d'imagerie radiale à encodage pseudo-aléatoire par un double angle d'or ciné.</b> | <b>37</b> |
| 3.1 Contexte . . . . .  | 37        |
| 3.2 Angiographie à partir de séquence radiale. . . . .  | 40        |



|         |  |           |
|---------|--|-----------|
| 3.2.1   | Angle d'or . . . . .   | 41        |
| 3.2.2   | Angiographie anatomique avec l'angle d'or et sous-échantillonnage . . . .  | 43        |
| 3.3     | Angiographie radiale résolue dans le temps. . . . .  | 45        |
| 3.3.1   | Séquence . . . . .   | 45        |
| 3.3.2   | Second angle d'or . . . . .  | 46        |
| 3.3.3   | Filtre temporel . . . . .  | 48        |
| 3.3.4   | Résultats . . . . .  | 49        |
| 3.3.4.1 | Validation de la séquence sur fantôme . . . . .  | 49        |
| 3.3.4.2 | Imagerie du polygone de Willis . . . . .   | 51        |
| 3.4     | Discussion . . . . .   | 54        |
| 3.5     | Limitations . . . . .  | 55        |
| 3.6     | Perspectives . . . . .   | 56        |
| 4       | <b>Développement d'une méthode d'imagerie cardio-vasculaire sang blanc 3D associant une séquence à temps d'écho ultracourt à l'injection d'un agent de contraste à base de nanoparticule de fer.</b> | <b>69</b> |
| 4.1     | Contexte . . . . .   | 69        |
| 4.2     | Angiographie rehaussée par un agent de contraste à base de nanoparticules de fer   | 71        |
| 4.2.1   | Agent de contraste . . . . .   | 71        |
| 4.2.2   | Relaxivités . . . . .  | 72        |
| 4.2.3   | Contraste positif en fonction du champ magnétique et de la concentration   | 72        |
| 4.3     | Angiographie cardiaque 3D résolue dans le temps . . . . .  | 74        |
| 4.3.1   | Séquence . . . . .   | 75        |
| 4.3.2   | Reconstruction . . . . .   | 77        |
| 4.3.3   | Imagerie cardiovasculaire résolue dans le temps . . . . .  | 78        |
| 4.3.3.1 | Acquisitions à 4,7T, 7T et 9,4T . . . . .  | 78        |
| 4.3.3.2 | Acquisitions haute résolution spatiale et temporelle. . . . .  | 79        |
| 4.4     | Discussion . . . . .   | 81        |
| 5       | <b>Imagerie 4D auto-synchronisée sur le rythme cardiaque basée sur une séquence Stack-Of-Stars UTE : Application sur un modèle d'infarctus sévère du myocarde chez la souris.</b>                    | <b>95</b> |
| 5.1     | Contexte . . . . .   | 95        |
| 5.2     | Séquence Stack-Of-Stars UTE auto-synchronisée sur le rythme cardiaque. . . .   | 97        |
| 5.2.1   | Chronogramme de la séquence . . . . .  | 97        |
| 5.2.2   | Traitement du signal d'écho-navigateur. . . . .  | 99        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 5.3      | Répartition des projections selon la méthode de l'angle incrémental ou selon la méthode de l'angle d'or 2D. . . . .                | 101        |
| 5.4      | Imagerie d'un modèle sain de souris par rapport à un modèle d'infarctus du myocarde aiguë . . . . .                                | 104        |
| 5.4.1    | Qualité des images . . . . .   | 106        |
| 5.4.2    | Quantification de la fonction cardiaque. . . . .   | 107        |
| 5.4.3    | Quantification de la fonction cardiaque en fonction de la zone du coeur. .   | 108        |
| 5.5      | Discussion . . . . .   | 109        |
| 5.6      | Limitation . . . . .   | 112        |
| 5.7      | Perspectives . . . . .   | 112        |
| <b>6</b> | <b>Imagerie de flux 4D du système cardiovasculaire de la souris rehaussée par des nanoparticules de fer avec une séquence UTE.</b> | <b>113</b> |
| 6.1      | Contexte . . . . .   | 113        |
| 6.2      | Stratégie de mesure de flux 4D . . . . .   | 115        |
| 6.2.1    | Introduction à la mesure de flux par imagerie de phase . . . . .   | 115        |
| 6.2.1.1  | Encodage de vitesses . . . . .   | 115        |
| 6.2.1.2  | Quantification de la vitesse par imagerie de phase . . . . .   | 117        |
| 6.2.1.3  | Vitesse d'encodage . . . . .   | 117        |
| 6.2.1.4  | Antennes multicanaux et reconstruction des images de mesure des flux . . . . .   | 119        |
| 6.2.2    | Chronogramme de la séquence 4D UTE de contraste de phase . . . . .   | 120        |
| 6.2.2.1  | Gradients de codage de vitesses . . . . .  | 121        |
| 6.2.2.2  | Reconstruction des cartes de vitesses . . . . .  | 121        |
| 6.2.3    | Stratégie d'encodage 4D de vitesses des flux . . . . .   | 122        |
| 6.2.4    | Correction des erreurs de phase/vitesse . . . . .  | 123        |
| 6.3      | Validation <i>in vitro</i> . . . . .   | 124        |
| 6.4      | Résultats préliminaires <i>in vivo</i> . . . . .   | 126        |
| 6.4.1    | Validation de la séquence . . . . .  | 127        |
| 6.4.2    | Quantification préliminaire des vitesses sur un modèle d'hypertension artérielle pulmonaire . . . . .                              | 128        |
| 6.5      | Discussion . . . . .   | 130        |
| 6.6      | Perspectives . . . . .   | 132        |
| <b>7</b> | <b>Conclusion générale</b>   | <b>133</b> |
|          | <b>Bibliographie</b>   | <b>136</b> |

|  |     |
|--|-----|
| Liste des figures                          | 148 |
| Publications et communications de l'auteur | 153 |





# Acronymes

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ARM</b>   | angiographie par résonance magnétique.       |
| <b>bpm</b>   | battements par minute.                       |
| <b>CSB</b>   | Rapport contraste-sur-bruit.                 |
| <b>ECG</b>   | électrocardiogramme.                         |
| <b>FFT</b>   | transformée de Fourier rapide.               |
| <b>FOV</b>   | champ de vue.                                |
| <b>HTAP</b>  | Hypertension pulmonaire artérielle.          |
| <b>IRM</b>   | imagerie par résonance magnétique.           |
| <b>MIP</b>   | intensité de projection maximale.            |
| <b>NR</b>    | nombre de répétition.                        |
| <b>PR</b>    | projection reconstruction.                   |
| <b>PSF</b>   | fonction d'étalement du point.               |
| <b>RF</b>    | radiofréquence.                              |
| <b>RMN</b>   | résonance magnétique nucléaire.              |
| <b>SOS</b>   | Stack-Of-Stars.                              |
| <b>SSB</b>   | Rapport signal-sur-bruit.                    |
| <b>TE</b>    | temps d'écho.                                |
| <b>TEMP</b>  | tomographie par émission monophotonique.     |
| <b>TEP</b>   | tomographie par émission de positon.         |
| <b>TF</b>    | transformée de Fourier.                      |
| <b>TOF</b>   | temps-de-vol.                                |
| <b>TR</b>    | temps de répétition.                         |
| <b>US</b>    | ultrasons.                                   |
| <b>USPIO</b> | nanoparticules de fer.                       |
| <b>UTE</b>   | temps d'écho ultracourt : "Ultrashort Echo". |
| <b>VENC</b>  | vitesse d'encodage.                          |



# Chapitre 1

## Introduction

Durant les trente dernières années, le développement de méthodes permettant de modifier facilement le génotype ainsi que l'amélioration de la micro-chirurgie ont permis de mimer de nombreuses pathologies humaines chez l'animal ou bien d'en modifier la physiologie. Ces avancées ont joué un rôle important dans la recherche biomédicale qui a vu une forte augmentation de l'utilisation de modèles animaux, en particulier de souris et de rat. En effet, ceux-ci sont régulièrement utilisés pour leurs faibles coûts d'entretien, leurs cycles de reproduction courts, leurs disponibilités et leurs relatives facilités de transport. En parallèle de ces avancées, de nombreuses méthodes permettant d'étudier ces modèles ont été découvertes, développées, perfectionnées ou adaptées à une utilisation sur le petit animal. Développer l'imagerie est crucial afin de pouvoir phénotyper et suivre ces modèles.

Plusieurs modalités sont disponibles pour l'imagerie du petit animal comme la tomographie par émission de positons (TEP) ou monophotonique (TEMP), la tomodensitométrie à rayons X, l'imagerie optique, l'imagerie ultrasonore et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Chaque technique présente des avantages et des inconvénients que ce soit en termes de résolution spatiale, de résolution temporelle, de sensibilité, de spécificité, etc. De par leurs particularités inhérentes aux principes physiques, ces modalités sont donc complémentaires. Certaines seront à favoriser en fonction de l'application et du type d'information à recueillir.

Dans le cas de l'imagerie du système cardiovasculaire de la souris *in vivo* plusieurs spécificités sont à noter. La modalité doit être la moins invasive possible, suffisamment sensible, offrir une résolution spatiale élevée et des contrastes élevés modulables et enfin plusieurs types d'informations doivent être recueillies :

1. Des informations anatomiques sur la forme des vaisseaux, du cœur etc.
2. Des informations fonctionnelles sur la contraction du cœur, la dilatation des artères ou bien les vitesses des flux.

Seules l'imagerie par ultrasons et l'IRM peuvent répondre à ces besoins. Cependant l'IRM



permet d'obtenir une visualisation en profondeur des tissus contrairement aux ultrasons dont la profondeur est limitée (de 5 à 15 mm) par la résolution spatiale que l'on souhaite obtenir. De plus, l'imagerie 3D disponible en IRM rend l'acquisition très peu opérateur-dépendante alors que la plupart des systèmes ultrasonores disponibles ne permettent que des acquisitions 2D et donc des mesures peu reproductibles. L'IRM, malgré son coût élevé, apparaît donc comme un candidat idéal puisqu'elle répond à la plupart des exigences de l'imagerie du petit animal.

Le principe de l'IRM a vu le jour en 1973 dans une publication de Paul Lauterbur [1] après 30 ans de recherches sur la résonance magnétique nucléaire (RMN) qui consiste à mesurer le signal produit par un échantillon placé en présence d'un champ magnétique statique et qui est ensuite excité par une onde de radiofréquence oscillant à la fréquence particulière de résonance du noyau que l'on souhaite imager. Depuis, de nombreuses avancées techniques ont fait de l'IRM un outil indispensable dans le domaine de l'imagerie bio-médicale. Aujourd'hui, les imageurs par résonance magnétique utilisés en clinique ont généralement des champs statiques de 1,5T ou 3T qui permettent d'obtenir de manière non invasive des images avec différents contrastes selon les paramètres utilisés. Ce très bon contraste permet d'obtenir une très bonne visualisation des structures anatomiques. La percée de l'IRM repose fortement sur sa capacité à obtenir des informations sur une large étendue d'autres paramètres allant de la densité de proton, de la diffusion, des vitesses de flux et de la température jusqu'à des paramètres plus complexes comme la distribution du sang, l'activité cérébrale ou bien l'orientation des faisceaux de fibres nerveuses.

D'un autre côté, l'IRM fait face à deux principales limitations qui sont accrues lors du passage de l'imagerie clinique à l'imagerie préclinique. La première est la faible sensibilité de cette modalité qui pose problème dans le cas de l'imagerie de la souris puisqu'il y a un rapport d'environ 1/3000 avec la masse de l'homme. Les résolutions à atteindre pour pouvoir observer les régions anatomiques sont donc bien plus importantes ( $< 200\mu m$  isotrope), ce qui génère une considérable diminution du rapport signal-sur-bruit des images. Pour compenser cette diminution, la tendance a été d'augmenter le champ statique des imageurs précliniques afin d'accroître la polarisation. Ainsi, les imageurs précliniques ont généralement des valeurs de champ statique supérieures à 4,7T. Cependant, cette augmentation provoque d'autres problèmes comme une diminution des valeurs  $T_1$  des tissus, une modification des effets des agents de contraste, une baisse de l'homogénéité du champ magnétique et une augmentation du dépôt d'énergie lors de l'excitation radiofréquence. Une autre alternative pour compenser la faible sensibilité est l'accumulation du signal mais cette méthode allonge fortement les temps d'acquisition car l'augmentation du rapport signal-sur-bruit est proportionnelle à la racine carrée du nombre d'accumulation. La deuxième différence importante entre l'humain et la souris est la fréquence des mouvements physiologiques cardiaque et respiratoire. Celles-ci sont bien plus importantes,

par exemple, le fréquence cardiaque d'une souris non anesthésiée est de 500 à 600 battements par minutes (bpm) contre 50 à 90 chez l'Homme. La résolution temporelle d'acquisition des images doit donc être augmentée pour permettre d'observer le cœur durant différentes phases du cycle cardiaque.

Pour ces deux principales raisons, l'IRM cardiovasculaire chez la souris est un véritable défi et il est nécessaire de développer des séquences d'acquisitions adaptées au petit animal que ce soit en terme de gain en rapport signal-sur-bruit, de réduction du temps d'acquisition ou de sensibilité aux artefacts de mouvements. L'utilisation de séquences avec des trajectoires alternatives semble être une voie prometteuse et en particulier les trajectoires non cartésiennes qui permettent de progresser sur chacune de ces limitations. L'idée d'utiliser des trajectoires non cartésiennes d'échantillonnage du signal n'est pas nouvelle. Lauterbur utilisait déjà l'une d'entre elles dans son article de 1973 [1], cependant cette méthode fut rapidement remplacée par les méthodes cartésiennes grâce à leur faible sensibilité aux erreurs instrumentales des premiers systèmes d'imagerie par résonance magnétique. Dans ces travaux de thèse c'est cette stratégie connue sous le nom d'imagerie radiale qui sera développée car elle présente des propriétés intéressantes par rapport à l'imagerie cartésienne qui viennent de la géométrie particulière de recueil des données.

L'objectif de cette thèse est de développer de nouvelles méthodes 3D d'imagerie cardiovasculaire chez le petit animal basées sur des trajectoires radiales d'échantillonnage du signal. L'aspect 3D des séquences n'est pas anodin puisqu'il permet d'augmenter la résolution dans la direction de coupe, de gagner en rapport signal-sur-bruit par rapport à des séquences en 2D. De plus, dans le cas de résolutions pratiquement isotropes, le positionnement des coupes d'imagerie est facilité car il est possible de reconstruire des coupes *a posteriori* selon d'autres plans. Cependant les acquisitions 3D requièrent généralement un temps d'acquisition plus long. Une partie du travail dans cette thèse a consisté à réduire ces durées par rapport à celles que l'on peut trouver actuellement dans la littérature.

Dans cette optique, nous avons développé quatre méthodes d'IRM cardiovasculaire 4D (3D résolue dans le temps). Deux méthodes permettant d'obtenir des informations anatomiques et fonctionnelles et deux autres méthodes permettant de visualiser et de quantifier la vitesse des flux sanguins.

Cette thèse est organisée de la manière suivante : Le chapitre 2 présente le principe de l'imagerie radiale et évoque ses propriétés principales ainsi que la reconstruction particulière de ce type d'acquisition. Le chapitre 3 présente l'amélioration d'une séquence développée au sein du laboratoire en 2006 permettant de visualiser l'avancée des flux sanguins. L'implémentation d'une méthode radiale de type projection-reconstruction couplée à une répartition des trajectoires selon une méthode doublement pseudo-aléatoire a permis de fortement réduire les

temps d'acquisitions tout en augmentant la résolution spatiale. Les chapitres 4 à 6 présentent de nouvelles méthodes basées sur l'injection d'agents de contraste à base de nanoparticules de fer couplée à l'utilisation de séquences radiales à temps d'écho ultracourts. Cette combinaison permet de rehausser le signal du sang et d'obtenir un contraste positif entre le sang et le myocarde durant une période compatible avec le temps d'acquisition des séquences. Le chapitre 4 présente une séquence 4D (3D résolue dans le temps) anatomique synchronisée sur le rythme cardiaque grâce à des électrodes ECG. La stratégie développée permet de reconstruire, à partir d'un même jeu de données, des images avec une forte résolution spatiale et des images avec une forte résolution temporelle. Le chapitre 5 s'attarde sur une méthode d'imagerie anatomique 4D auto-synchronisée sur le rythme cardiaque permettant l'imagerie de modèle animaux dont les signaux électriques de conduction dans le coeur sont perturbés et qui limitent l'utilisation d'électrodes pour la synchronisation sur le rythme cardiaque. Dans le chapitre 6, une méthode de quantification de la vitesse des flux 4D est détaillée, basée sur un module d'encodage des vitesses selon les 3 directions de l'espace positionné avant la lecture du signal radial. Cette utilisation de la trajectoire radiale permet de limiter les artefacts provoqués par les flux turbulents lors de la contraction du coeur. Le chapitre 7 récapitulera les principales avancées de ce travail et donnera un aperçu sur les futurs travaux cliniques et précliniques.

# Chapitre 2

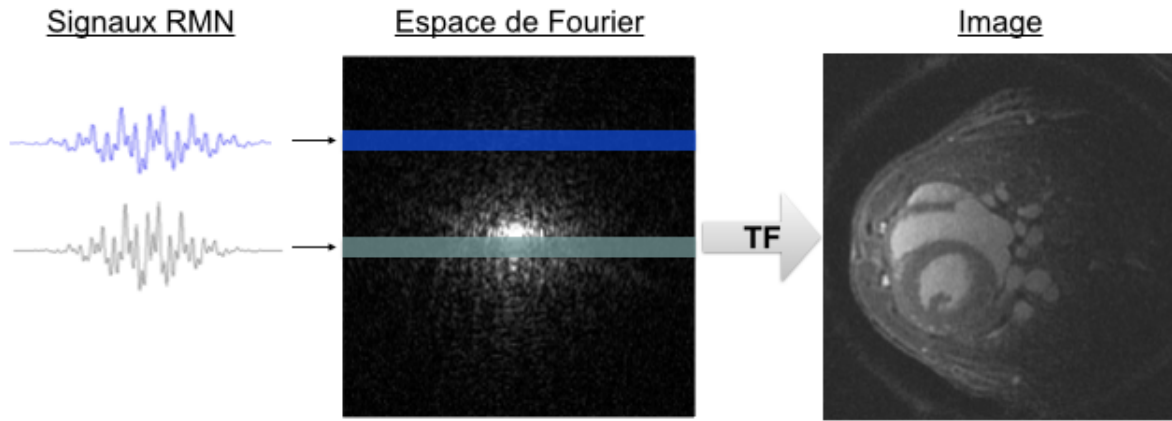
## Imagerie radiale

### 2.1 Description de l'espace de Fourier

Une expérience de RMN élémentaire standard nous permet de mesurer un signal provenant d'un volume mais il est impossible d'assigner une position spatiale aux protons à partir de ce seul signal. Cependant, l'information spatiale peut être indirectement obtenue en répétant cette expérience élémentaire avec l'application supplémentaire de différentes combinaisons de gradients de champs magnétiques dans 2 ou 3 directions. Les signaux recueillis peuvent alors être stockés dans une matrice que l'on appelle espace de Fourier (ou espace-K) à partir de laquelle une opération mathématique (Transformée de Fourier) permettra d'obtenir une image. Généralement, la construction d'une image nécessite le recueil d'une série de signaux appelés acquisitions. Pour chaque acquisition, une impulsion radiofréquence (RF) engendre une nouvelle valeur d'aimantation transverse à l'origine du signal et qui est alors échantillonnée selon une trajectoire particulière de l'espace de Fourier (figure 2.1).

En principe, une image complète d'IRM peut être reconstruite à partir d'une seule acquisition en utilisant une trajectoire qui parcourt tout l'espace de Fourier. Cependant, pour la plupart des applications cela entraîne l'apparition d'artefacts dans l'image et d'une faible résolution spatiale. Cela est dû à la décroissance exponentielle du signal qui limite la fenêtre de temps d'acquisition exploitable. Mais cette fenêtre d'acquisition est aussi dictée par la performance du système de gradient et les contraintes physiologiques qui limitent la vitesse à laquelle l'espace de Fourier peut être parcouru. Il en résulte que la plupart des méthodes d'imagerie IRM utilisent de multiples acquisitions, chacune d'entre elles permettant de recueillir les informations d'une partie de l'espace de Fourier.

Une partie du développement de nouvelles méthodes d'acquisition en IRM consiste à modifier la stratégie et les trajectoires permettant de remplir l'espace de Fourier.



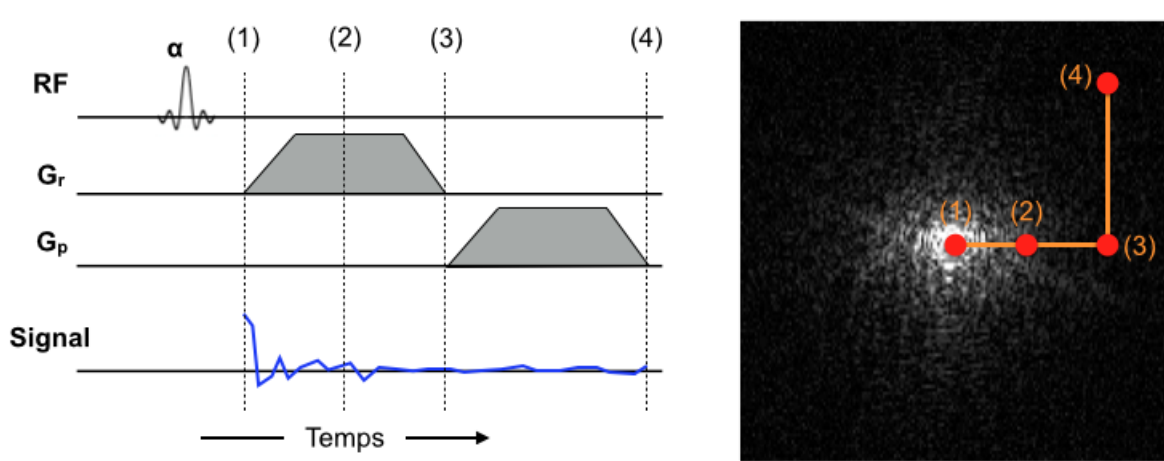
**FIGURE 2.1:** *Formation d'une image à partir du signal RMN. Les signaux recueillis sont stockés dans l'espace de Fourier qui après une transformée de Fourier (TF) permet d'obtenir une image.*

### 2.1.1 Parcours de l'espace de Fourier

Un déplacement dans l'espace de Fourier s'effectue grâce à l'application des gradients de codage de l'espace. L'application d'un gradient induit en effet une variation de la fréquence de précession des spins dépendante de leurs positions dans l'espace. Suite à l'arrêt des gradients, les spins précessent à nouveau à la même fréquence mais ont accumulé une différence de phase qui dépend de leur position par rapport à l'isocentre de l'imageur. Le signal mesuré provenant de l'ensemble des ces spins est stocké dans l'espace de Fourier aux coordonnées définies par l'équation :

$$\overrightarrow{k(T)} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^T \overrightarrow{G(t)} dt \quad (\text{Eq. 2.1})$$

Le déplacement entre deux points de l'espace de Fourier est proportionnel à l'aire de l'ensemble des gradients appliqués, plus l'aire est importante plus la distance parcourue entre deux points le sera aussi. En appliquant des gradients selon des axes différents, il est possible de parcourir l'espace de Fourier en 2D comme dans la figure 2.2 ou en 3D avec l'ajout d'un axe de gradient supplémentaire.



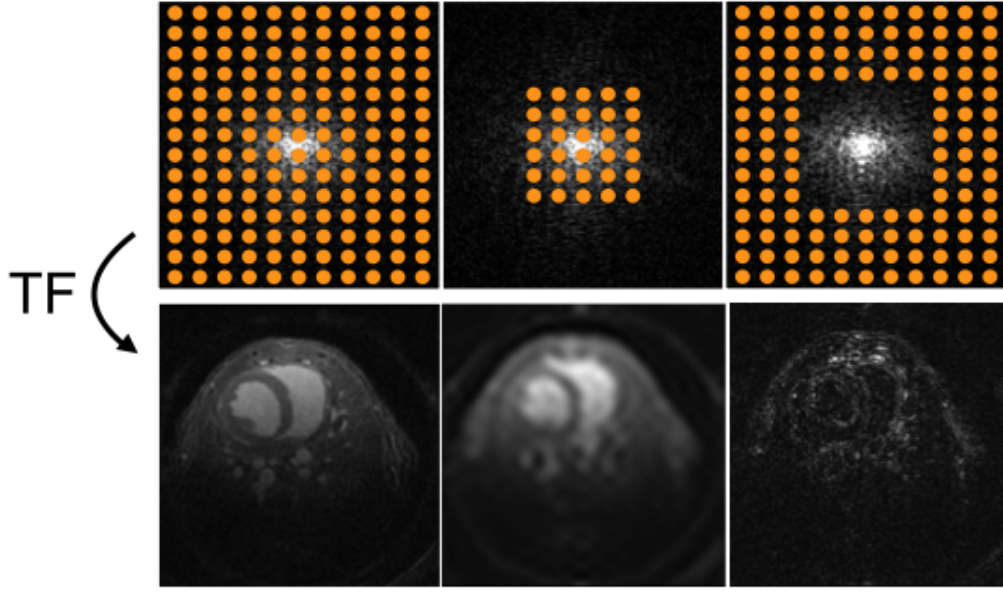
**FIGURE 2.2:** *Parcours de l'espace de Fourier en fonction de l'application de gradients.* Après l'impulsion radiofréquence d'angle  $\alpha$ , l'espace de Fourier est parcouru suivant un axe horizontal grâce au gradient appliqué sur l'axe  $G_r$  puis selon un axe vertical grâce à l'application d'un gradient sur l'axe  $G_p$ . Les positions des points 1 à 4 dans l'espace de Fourier sont indiqués sur le chronogramme.

## 2.1.2 Propriétés de l'espace de Fourier

L'espace de Fourier, de par sa nature, dispose de nombreuses propriétés qui peuvent être exploitées lors du développement de nouvelles méthodes d'acquisition.

### 2.1.2.1 Régions centrale et extérieure

Les régions centrale et périphérique de l'espace de Fourier contribuent différemment à la construction de l'image. La figure 2.3 illustre le fait que le centre de l'espace contient les basses fréquences de l'image et renseigne principalement sur le signal et le contraste, alors que la périphérie encodant les hautes fréquences spatiales renseigne quant à elles sur les détails, les contours ainsi que le bruit.



**FIGURE 2.3:** *Contribution des données de l'espace de Fourier en fonction de leur position.* Les régions centrale et/ou périphérique de l'espace de Fourier sont utilisées pour reconstruire les images grâce à une transformée de Fourier. La reconstruction avec le centre de l'espace donne une image floue mais contrastée alors que la périphérie de l'espace donne une image détaillée mais avec peu de signal et de contraste.

---

### 2.1.2.2 Résolution et champ de vue

La résolution de l'image est donnée par la taille de l'espace de Fourier qui est échantillonné ; plus celle-ci est grande plus l'image sera résolue.

$$\Delta x = \frac{1}{2 * k_{max}} \quad (\text{Eq. 2.2})$$

où  $k_{max}$  est la position du point échantillonné la plus éloignée du centre de l'espace de Fourier. Le champ de vue est quant à lui déterminé par la densité d'échantillonnage de cette région. Pour obtenir un grand champ de vue, notée ici FOV (Field of view), il faut échantillonner de manière dense l'espace de Fourier. Le FOV est relié à la distance d'échantillonnage  $\delta k$  par la relation suivante :

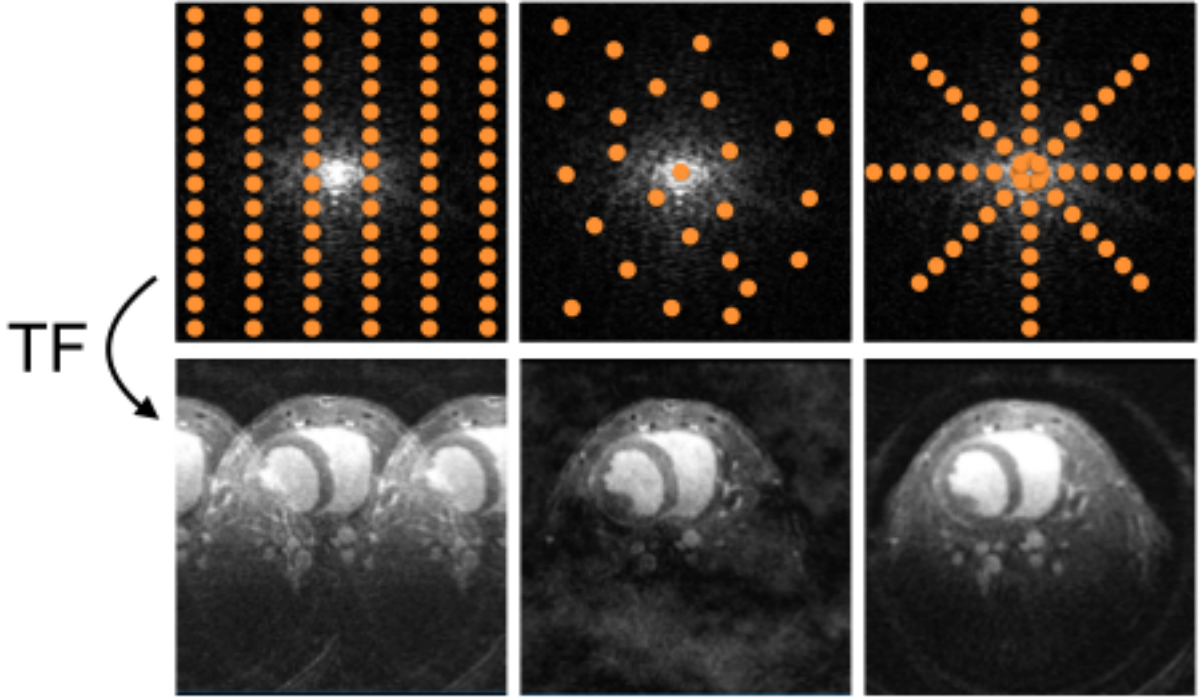
$$FOV = \frac{1}{\Delta k} \quad (\text{Eq. 2.3})$$

Généralement, l'espace de Fourier est échantillonné de manière à respecter le critère de Nyquist selon lequel la fréquence d'échantillonnage ( $1/\delta t$ ) doit être au moins 2 fois supérieure à la plus haute fréquence contenue dans le signal. Ce critère aboutit à la relation :

$$\Delta k = \frac{2k_{max}}{n} \leq \frac{1}{FOV} \quad (\text{Eq. 2.4})$$



où  $n$  correspond au nombre de points échantillonnés pour une acquisition. Une violation du critère de Nyquist créera des artefacts dans l'image dépendant du type de trajectoire utilisé pour échantillonner l'espace de Fourier (figure 2.4).



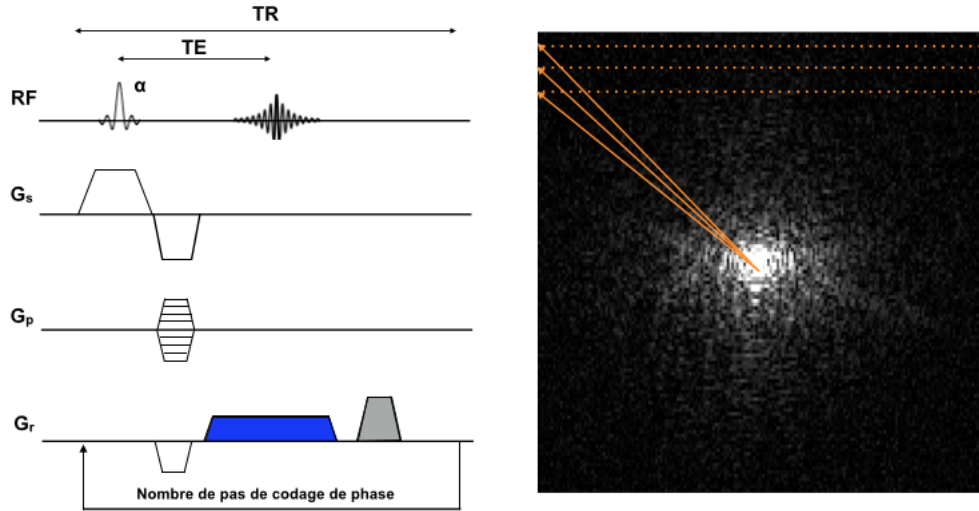
**FIGURE 2.4: Sous-échantillonnage de l'espace de Fourier.** La violation du critère de Nyquist introduit des artefacts dans le domaine image qui dépendent de la trajectoire utilisée. A gauche : Avec une fréquence d'échantillonnage insuffisante d'un facteur 2 pour une acquisition cartésienne, on observe des artefacts de repliement. Au milieu : avec un espace sous-échantillonné aléatoirement avec un facteur 2, on observe des artefacts incohérents. A droite : avec un espace sous-échantillonné 5 fois avec des trajectoires radiales, on observe une diminution de la résolution.

### 2.1.3 Trajectoire d'échantillonnage

La trajectoire la plus couramment utilisée est la trajectoire cartésienne qui consiste en l'acquisition de lignes parallèles de l'espace de Fourier (figure 2.5). Cela s'explique par sa reconstruction extrêmement simple, rapide et robuste qui utilise la Transformée de Fourier Rapide (notée FFT pour "Fast Fourier Transform"), un algorithme de calcul de la transformée de Fourier discrète. Et surtout, la reconstruction à partir de cette trajectoire est peu sensible à de nombreuses sources d'imperfections. Le principal problème de ce schéma d'acquisitions est sa sensibilité au mouvement et ses artefacts cohérents de repliement qui sont créés en cas de



sous-échantillonnage. Bien que ces schémas de trajectoires soient majoritairement employés, de nombreux autres ont été développés et sont décrits dans la littérature. Parmi ceux-ci, les trajectoires radiales ont des propriétés intéressantes pour des applications sur le petit animal.



**FIGURE 2.5:** *Chronogramme d'une séquence cartésienne.* Pour les trajectoires cartésiennes, la lecture du signal s'effectue durant l'application d'un gradient de lecture constant (selon  $G_r$ ). Les autres gradients servent à positionner le premier point de la lecture après l'impulsion radiofréquence qui bascule l'aimantation dans le plan transverse.

## 2.2 Trajectoire radiale dans l'espace de Fourier

### 2.2.1 Principe

Le schéma d'acquisition radiale a tout d'abord été proposé par Lauterbur en 1973 [1]. Peu après l'introduction des scanners commerciaux, les trajectoires radiales ont été remplacées par des trajectoires cartésiennes car celles-ci étaient plus robustes aux hétérogénéités de champs  $B_0$  et à la non-linéarité des gradients qui étaient très présents sur les premiers scanners IRM. Au fil des années, un regain d'intérêt est apparu pour les séquences radiales grâce aux progrès techniques en particulier sur la compensation des courants de Foucault dans les gradients et la meilleure homogénéité du champ statique.

En imagerie radiale, le signal IRM est échantillonné selon des trajectoires suivant les rayons ou les diamètres d'un disque qui permettent d'obtenir respectivement une séquence à temps d'écho ultra-court (UTE) ou une séquence projection-reconstruction (PR). Dans le cas d'une séquence 2D la trajectoire est inscrite dans un disque et, pour les séquence 3D, dans une sphère. Les différentes trajectoires sont illustrées sur la figure 2.6.

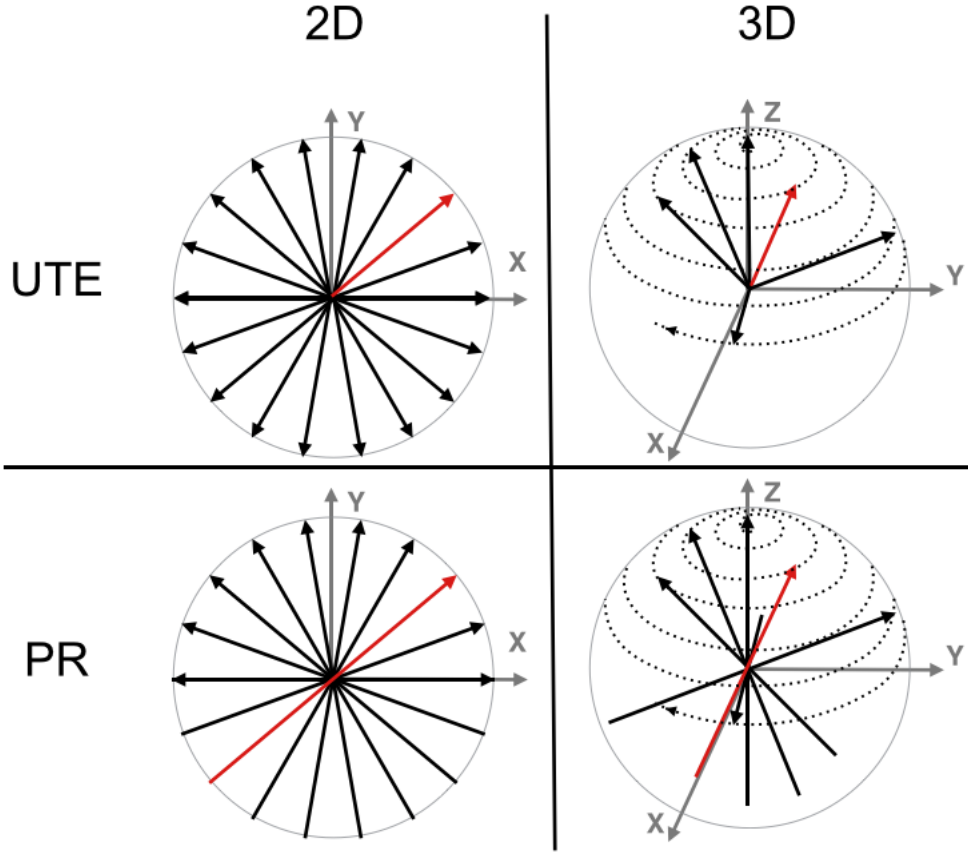


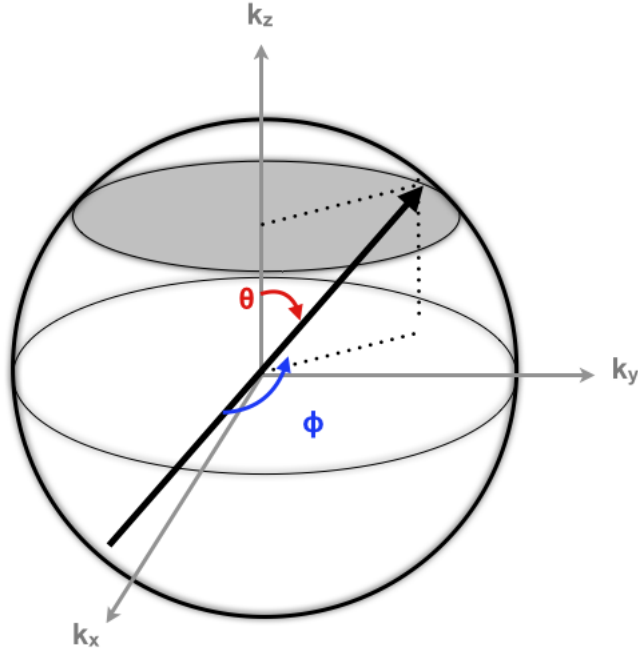
FIGURE 2.6: *Représentation des types de trajectoires radiales. Les trajectoires radiales 2D et 3D sont représentées schématiquement dans le cas d'une acquisition UTE ou PR.*

### 2.2.2 Description mathématique

Pour recueillir le signal selon les trajectoires radiales, l'amplitude des gradients varie selon les 3 axes simultanément selon l'équation :

$$\begin{aligned} G_x &= G \cos(\phi) \sin(\theta) \\ G_y &= G \sin(\phi) \sin(\theta) \\ G_z &= G \cos(\theta) \end{aligned} \tag{Eq. 2.5}$$

où  $\theta$  et  $\phi$  correspondent aux angles définis dans la figure 2.7. Puisque les gradients dans les 3 directions sont utilisés pour chaque acquisition radiale de l'espace de Fourier, ils sont considérés comme des gradients de lecture plutôt que des gradients d'encodage de fréquence et de phase comme pour une acquisition cartésienne. Dans le cas d'une acquisition 2D, seul l'angle  $\theta = \frac{\pi}{2}$  est utilisé ce qui a pour conséquence de fixer la valeur du gradient  $z$  à 0 et de ne faire varier les gradients que selon les axes  $x$  et  $y$  en fonction des valeurs de  $\phi$ .



**FIGURE 2.7:** *Définition des coordonnées sphériques. Représentation des angles  $\theta$  et  $\Phi$  utilisés pour définir les trajectoires radiales en 3 dimensions.*

---

Comme pour le cas cartésien, la distance entre deux points échantillonnés sur une projection est généralement définie par la taille du FOV désiré grâce à l'équation Eq. 2.3 et  $n$ , le nombre de points échantillonnés est défini par la résolution de base désirée. Avec une trajectoire radiale, ces deux paramètres ne sont pas suffisants pour définir la résolution spatiale réelle de l'image car celle-ci dépend aussi de  $n_p$ , le nombre de projections utilisé. Pour satisfaire le critère de Nyquist, d'après la littérature [2], il est nécessaire d'utiliser un nombre de projections égal à :

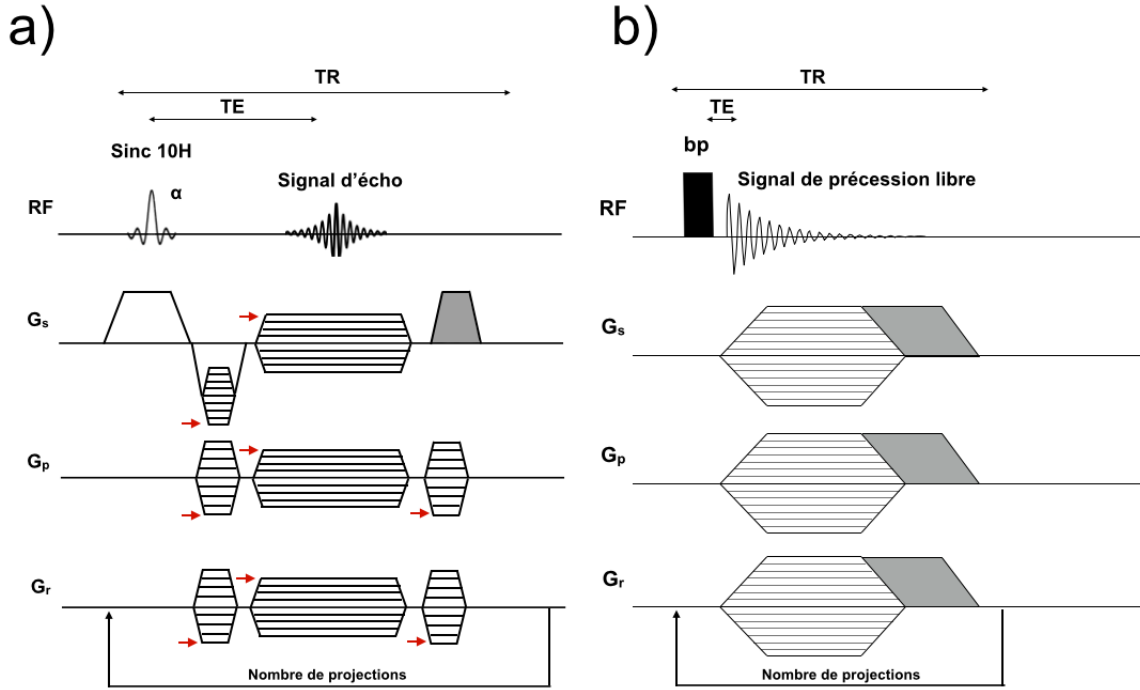
$$\begin{aligned} (2D) \quad n_p &= \frac{\pi}{2} \times n \\ (3D) \quad n_p &= \pi \times n^2 \end{aligned} \tag{Eq. 2.6}$$

qui assure que la distance entre deux points de projections voisines soit inférieure ou égale à  $\Delta k$ .

### 2.2.3 Chronogramme des séquences

Comme décrit dans la partie 2.1.1, une trajectoire dans l'espace de Fourier correspond à l'application de gradient avec une intensité donnée selon un ordre chronologique. Pour représenter une séquence, il est courant d'utiliser un chronogramme qui présente entre autre les gradients de lecture, de phase et de sélection de coupe que l'on notera respectivement  $G_r$ ,  $G_p$

et  $G_s$  ainsi que les impulsions RF. Les chronogrammes de la séquence radiale 3D PR et UTE sont présentés dans la figure 2.8.



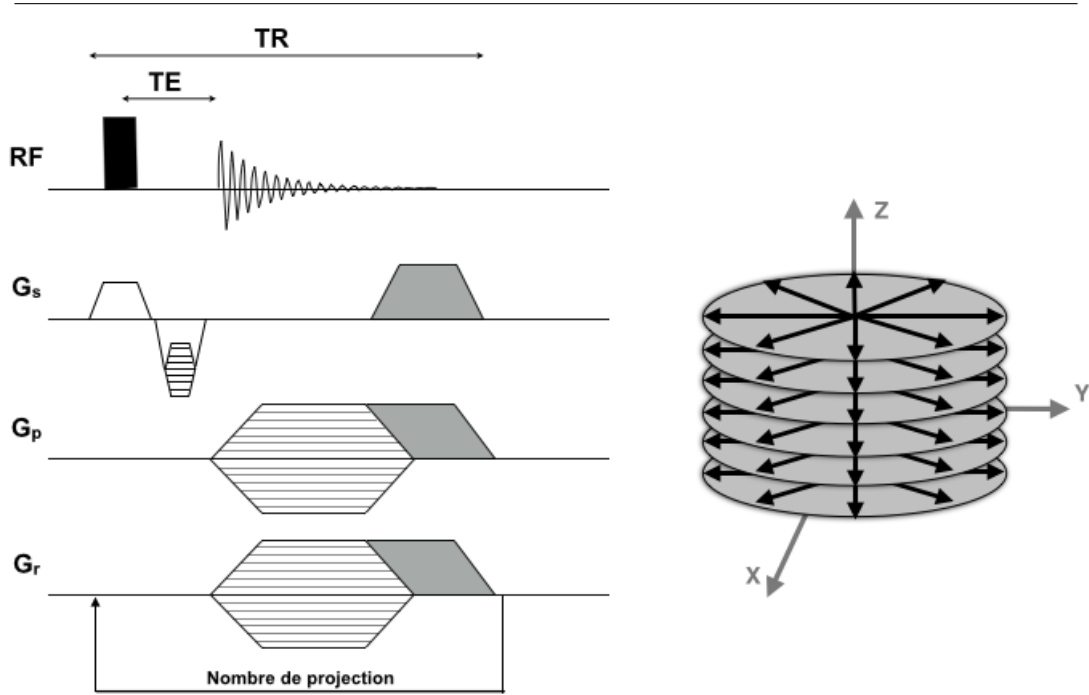
**FIGURE 2.8: Chronogramme des séquences radiales.** (a) Chronogramme d'une séquence radiale 3D PR. (b) Chronogramme d'une séquence radiale 3D UTE. Les gradients grisés permettent de déphaser l'aimantation transverse résiduelle avant la prochaine excitation radiofréquence.

La séquence PR débute avec une impulsion RF qui peut être sélective grâce à l'application d'un gradient (suivant l'axe  $G_s$ ) suivi par un gradient de rephasage qui compense l'évolution de phase indésirable causée par le gradient de sélection de coupe durant la seconde moitié de l'impulsion RF. Pour réduire la durée entre l'impulsion RF et la lecture du signal, les gradients de codage de l'espace sont appliqués en même temps que le gradient de rephasage de coupe pour atteindre une position périphérique de l'espace de Fourier. A partir de cette position, les gradients sont commutés avec une amplitude opposée de manière à parcourir diamétralement l'espace de Fourier. Durant ce déplacement, le signal est recueilli avec une fréquence d'échantillonnage fixe. La dernière étape de cette séquence consiste à déphaser l'aimantation résiduelle avec des gradients de déphasage de type "spoiler". Pour chaque répétition, l'amplitude des gradients de déphasage puis de "lecture" sont modulés par l'équation Eq. 2.5 pour définir les différentes trajectoires des projections.

La séquence UTE est similaire à la séquence PR à ceci près qu'elle n'emploie pas de gradient de sélection/rephasage de coupe. La lecture s'effectuant à partir du centre, le signal recueilli

est un signal de précession libre et non pas un signal d'écho.

Un autre type de séquence 3D radiale, appelé Stack-Of-Stars (Empilement d'étoiles), est très souvent utilisé. Cette séquence consiste en un empilement de plans contenant des trajectoires 2D UTE ou 2D PR. Le chronogramme de la séquence d'empilement UTE et la trajectoire correspondantes dans l'espace de Fourier sont présentés dans la figure 2.9



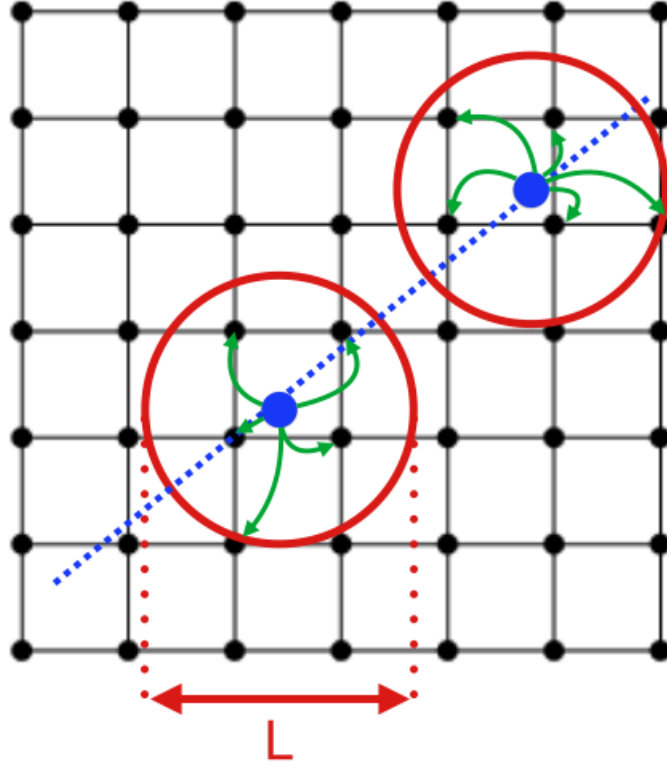
**FIGURE 2.9:** *Chronogramme et trajectoire d'une séquence Stack-Of-Stars UTE.* (a) Chronogramme d'une séquence radiale Stack-Of-Stars UTE. (b) Trajectoire d'une séquence Stack-Of-Stars UTE dans l'espace de Fourier.

## 2.2.4 Reconstruction

Différentes approches sont utilisées pour la reconstruction des acquisitions radiales : la rétro-projection filtrée, le remaillage (gridding) ou la FFT non uniforme (nuFFT). Dans cette partie, c'est la reconstruction par remaillage qui sera détaillée puisque c'est cette dernière qui est la plus communément utilisée et qui a été appliquée pour ces travaux de thèse.

La méthode de reconstruction par remaillage a été introduite en imagerie médicale par O'Sullivan en 1985 [3] et fut plus tard appliquée à la reconstruction d'images IRM recueillies avec des trajectoires d'acquisitions non-cartésiennes. Cette technique consiste à interpoler les points échantillonnés sur une grille rectilinéaire avant d'effectuer une reconstruction avec l'algorithme de FFT (figure 2.10).

Dans le cas de l'imagerie radiale, la densité de points variable dans l'espace de Fourier



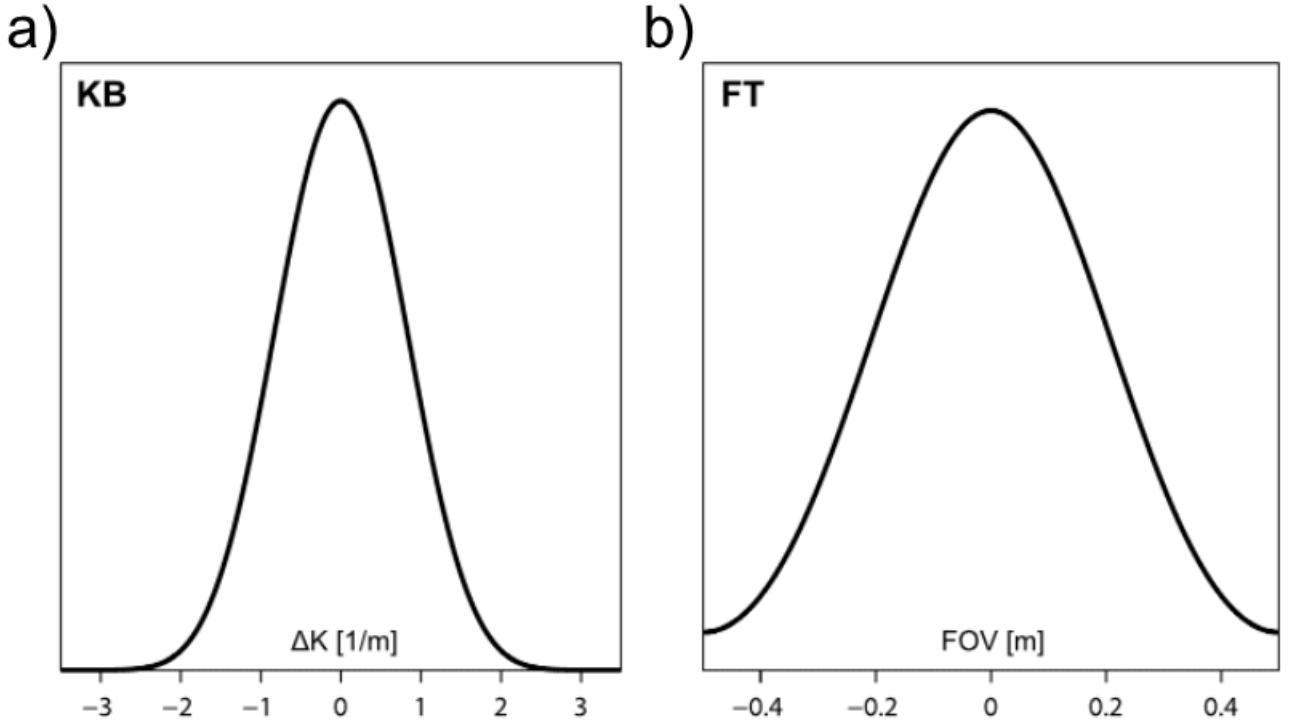
**FIGURE 2.10:** *Interprétation graphique de l'opération de remaillage.* L'opération de remaillage consiste à déterminer quels points de la grille cartésienne (en noir) sont contenus autour d'un point échantillonné (en bleu) à une distance inférieure à  $\frac{L}{2}$ . La distance séparant chacun des points de la grille au point échantillonné est utilisée comme paramètre  $d$  dans le kernel.

nécessite d'être compensée *a priori* ou *a posteriori* de l'interpolation. Généralement, la fonction de compensation en densité est utilisée comme un poids attribué à chaque point de l'espace de Fourier échantillonné. Pour disposer les points sur une grille cartésienne, le signal mesuré est convolué avec un kernel d'interpolation. La littérature a montré que l'utilisation d'un kernel Kaiser-Bessel est optimale pour l'opération d'interpolation des données pour les acquisitions radiales. Celui-ci permet d'obtenir des images de bonne qualité avec une taille du kernel  $L$  raisonnable et est défini par :

$$K_{kb}(d) = \begin{cases} \frac{1}{L} I_0(\beta \sqrt{1 - (2d/L)^2}) & |d| \leq \frac{L}{2} \\ 0 & |d| > \frac{L}{2} \end{cases} \quad (\text{Eq. 2.7})$$

où  $L$  correspond à la taille du kernel,  $d$  à la distance séparant le point à remailler d'un point de grille,  $\beta$  est un facteur de forme et  $I_0$  correspond à la fonction de Bessel modifiée de première d'espèce d'ordre 0. La taille du kernel  $L$  impacte la qualité des images reconstruites ; plus

grande sera sa taille plus l'image sera de bonne qualité. Cependant cela influera fortement sur le temps de reconstruction pour un gain potentiellement faible en qualité. Une valeur de 2 à 4 est généralement utilisée car elle permet d'obtenir une image avec une bonne qualité tout en limitant le temps de reconstruction. Le facteur  $\beta$  est sélectionné en accord avec l'équation décrite par Beatty et al. [4]. La forme du kernel est représentée dans la figure 2.11.



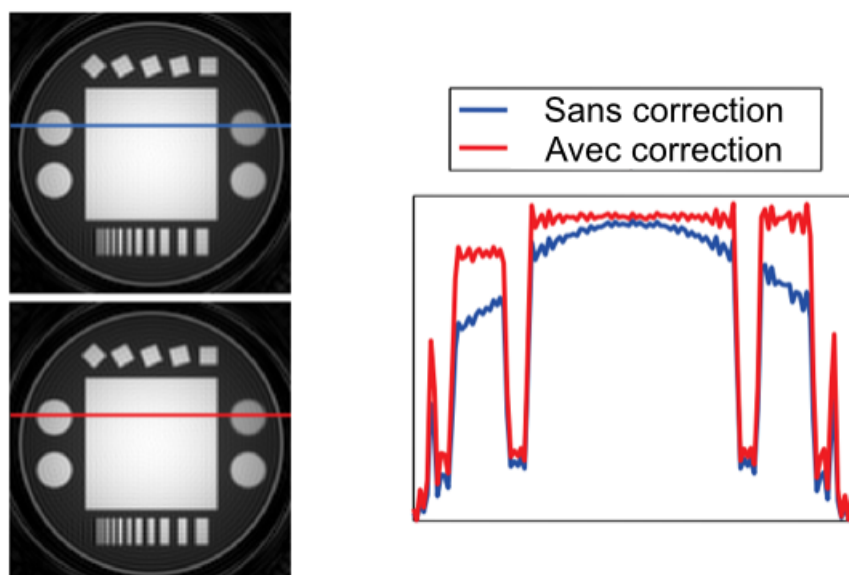
**FIGURE 2.11: Représentation du filtre kernel Kaiser-Bessel.** (a) Représentation dans le domaine de l'espace de Fourier du filtre kernel Kaiser-Bessel pour une valeur de  $L = 6$  et  $\beta = 13,8551$ , où le champ de vue est normalisé à 1 m. (b) Représentation du kernel présenté en a) dans le domaine image par une transformée de Fourier .

Malheureusement la convolution avec un kernel d'une taille finie entraîne sur l'image obtenue après FFT des artefacts de modulation appelés effets roll-off (figure 2.12). Cette modulation d'intensité de signal peut être compensée en divisant l'image par la transformée de Fourier du kernel qui est approximée par l'équation :

$$FFT[K_{KB}](d) = \frac{\sin(\sqrt{(\pi L d)^2 - \beta^2})}{\sqrt{(\pi L d)^2 - \beta^2}} \quad (\text{Eq. 2.8})$$

La convolution avec un kernel fini a aussi pour effet de créer des lobes secondaires qui sont repliés sur l'image. Bien que l'amplitude initiale de ces lobes soit généralement faible avec un choix de kernel approprié, leurs intensités sont amplifiées par la correction de l'effet roll-off. Une

solution simple à ce problème consiste à augmenter le champ de vue en effectuant le gridding sur une matrice plus grande, généralement d'un facteur 2. L'augmentation du champ de vue est ensuite corrigée en utilisant seulement les pixels centraux de l'image correspondant au champ de vue utilisé.



**FIGURE 2.12: Correction de l'effet Roll-Off.** Effet de la correction de l'effet Roll-Off sur un fantôme. La variation de signal entre le centre et les bords du fantôme est compensée par la division avec la transformée de Fourier du kernel utilisé pour le remaillage. Figure extraite d'une présentation de Otazo R. [5] .

La procédure de remaillage se compose donc des étapes suivantes :

1. Compensation en densité
2. Interpolation sur une grille par convolution avec un kernel
3. FFT
4. Correction de l'effet roll-off
5. Découpe de l'image

### 2.2.5 Avantages et désavantages de la trajectoire radiale

La trajectoire radiale offre des propriétés uniques du fait de sa géométrie ou de l'ordonnement de l'acquisition de l'espace de Fourier. Certaines de ces propriétés sont avantageuses par rapport à une acquisition cartésienne mais d'autres peuvent se transformer en inconvénients. Dans cette section, nous discuterons de ces propriétés en gardant en vue les applications possibles.

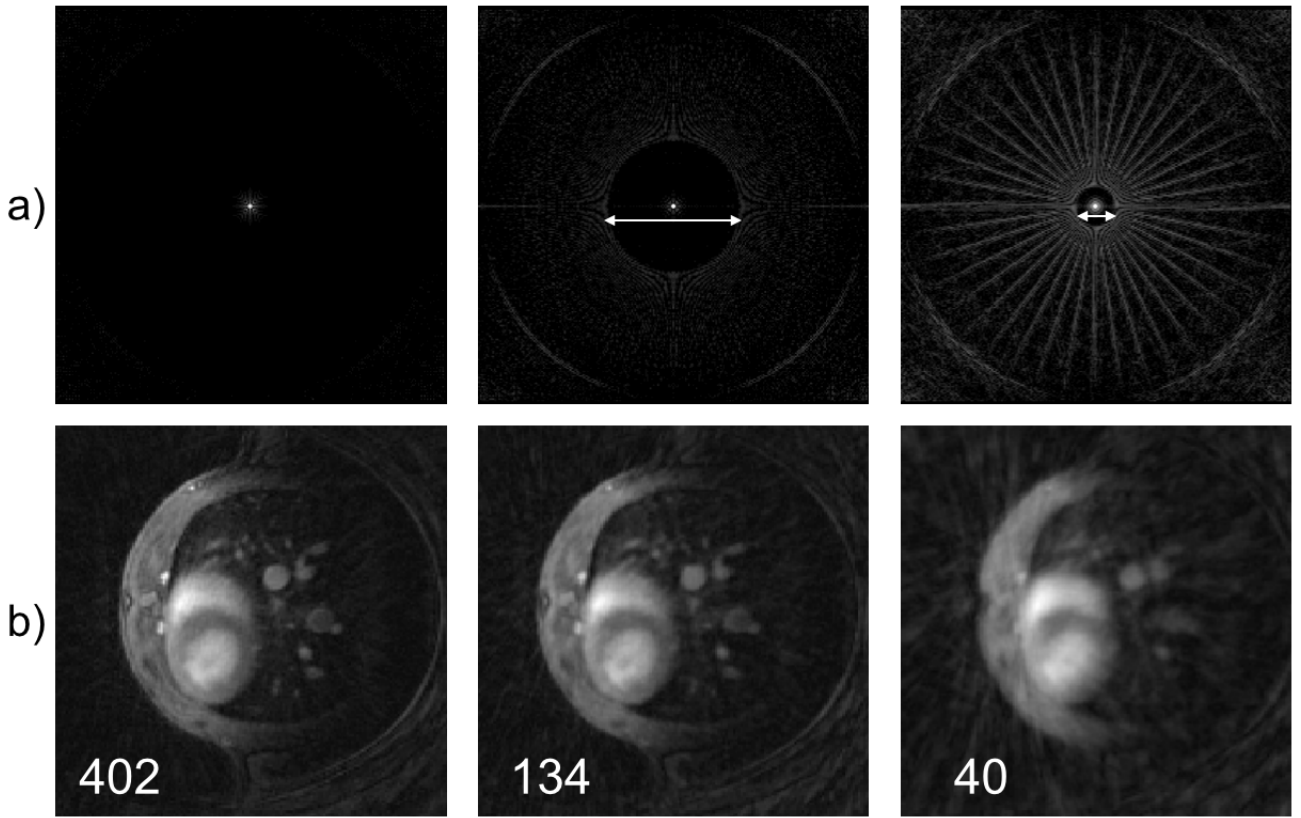


### 2.2.5.1 Fonction d'étalement du point

Pour comprendre les caractéristiques de n'importe quel système d'imagerie, il est souvent très intéressant d'étudier la fonction d'étalement du point (Point Spread Function : PSF). La PSF décrit la réponse du système à une impulsion (un dirac) et permet d'apprécier la façon dont un objet est imagé par celui-ci. En IRM, la PSF est fortement liée à la trajectoire utilisée dans l'espace de Fourier. En ignorant les phénomènes de relaxation pour plus de simplicité, la PSF d'une séquence IRM peut être obtenue en reconstruisant une image avec des données égales à 1 suivant la trajectoire radiale.

La figure 2.13 présente : a) les PSFs obtenues en fonction de  $n_p$  le nombre de projections en imagerie UTE et b) les images correspondantes acquises sur un thorax de souris avec une résolution de base de  $n = 128$  pixels. D'après l'équation Eq. 2.6, pour la résolution de 128 pixels, il est nécessaire pour une acquisition UTE de recueillir 402 projections. Dans ce cas, on observe un pic au centre de la PSF bien distinct qui est entouré par des oscillations circulaires mineures dont les amplitudes diminuent en s'écartant du centre. Ces oscillations sont dues à l'utilisation d'un espace de Fourier fini, et sont à l'origine d'un effet dit de troncature. Si l'on diminue le nombre de projections  $n_p$  utilisé pour la reconstruction, par exemple à 134 projections, on peut voir qu'une démarcation apparaît dans la PSF à une certaine distance du centre de l'espace de Fourier (double flèches blanches). Cette distance définit ainsi la taille d'une région sans artefact [6] et en dehors de laquelle des artefacts de "streaking" apparaissent. De plus, la largeur à mi-hauteur du pic central est plus large ce qui traduit une légère diminution de la résolution. Chaque "point" de l'objet étant convolué avec la PSF durant la reconstruction, le motif de "streaking" apparaît sur l'image reconstruite à une distance correspondant à la taille de cette région sans artefact dans la PSF. Lorsque l'on réduit le nombre de projections utilisé, le diamètre de cette région diminue et les artefacts sont plus prononcés. Cela est particulièrement visible sur la PSF et l'image reconstruite avec 40 projections. En 3D, les artefacts de "streaking" sont plus diffus ce qui se traduit plutôt comme un bruit sur l'image et permet donc un sous-échantillonnage plus important de l'espace [7].

Par rapport à une trajectoire cartésienne, le nombre de lignes de l'espace de Fourier à recueillir est supérieur pour respecter le critère de Nyquist, ce qui augmente *a priori* le temps d'acquisition requis pour les séquences radiales. En pratique, il est néanmoins tout à fait possible de recueillir un nombre plus restreint de projections. Cela vient du fait que la région d'intérêt est souvent positionnée à l'intérieur de l'objet et donc que la présence d'artefacts de "streaking" aux bords de l'image peut ne pas gêner l'interprétation ou la quantification. Puisque la région centrale de la PSF est faiblement affectée par le nombre de projections utilisé, la trajectoire radiale offre une intéressante possibilité de sous-échantillonnage de l'espace de Fourier. Contrairement à l'acquisition cartésienne où une réduction du nombre de lignes recueillies aura



**FIGURE 2.13:** *Effet du sous-échantillonnage sur la fonction d'étalement du point. a) Représentation des PSFs dans le plan reconstruites à partir d'une trajectoire UTE 2D avec 402, 134 et 40 projections (résolution de base : 128 pixels) (b) Reconstruction des images correspondantes acquises sur un thorax de souris. Les flèches blanches montrent le diamètre correspondant au champ de vue sans artefacts.*

pour conséquence une importante perte en résolution ou l'apparition d'artefacts de repliement rendant l'image inutilisable, avec une trajectoire radiale, la plupart des informations restent visibles malgré la nette présence d'artefact de "streaking".

### 2.2.5.2 Distribution des points échantillonnés

En imagerie radiale, puisque toutes les projections passent par le centre du plan de Fourier, le nombre de points échantillonnés est plus important pour les basses fréquences de l'espace de Fourier que pour les hautes fréquences. Cela est très différent des acquisitions cartésiennes où toutes les fréquences sont couvertes de la même façon. Bien que le fait d'avoir une distribution variable de points échantillonnés dans l'espace de Fourier implique quelques difficultés pour la reconstruction (voir section 2.2.4), cela peut néanmoins devenir avantageux pour la plupart des objets à imager. En effet, la plupart des images du monde réel sont caractérisées par une concentration en énergie près du centre de l'espace de Fourier, cela est aussi bien valable pour

les images médicales de tomographie que pour les autres images naturelles [8]. C'est pourquoi il est intéressant de mesurer les basses fréquences plus "précisément" même au détriment du nombre de points échantillonnés dans les régions périphériques de l'espace de Fourier contenant moins d'informations.

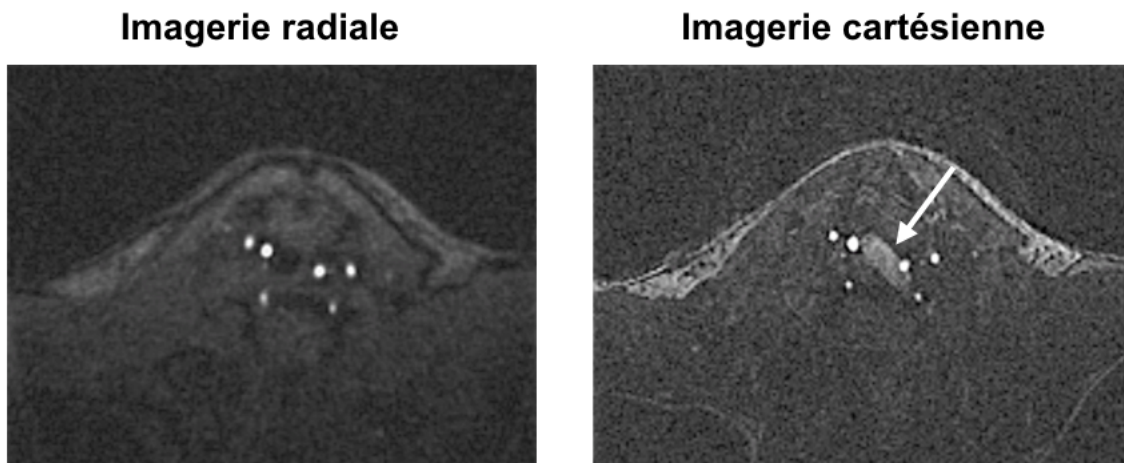
Des images avec une faible résolution peuvent être reconstruites à partir d'une partie des projections recueillies. Cela est possible car le nombre de points échantillonnés est suffisamment dense au centre de l'espace de Fourier pour satisfaire le critère de Nyquist et obtenir une image sans artefact comme expliqué dans la section précédente. De nombreuses applications peuvent alors être envisagées, par exemple en 2D, une série d'images résolues dans le temps peuvent être extraites d'un jeu de donnée complet pour identifier et corriger des artefacts de mouvement qui peuvent survenir durant l'acquisition.

Une caractéristique supplémentaire de la géométrie radiale est que chaque projection apporte autant d'information sur les basses et hautes fréquences, alors qu'avec une acquisition cartésienne, les informations de basses fréquences ne sont contenues que dans quelques lignes. Cela fait de l'imagerie radiale une option attractive quand une mise à jour continue de l'image est importante, par exemple en imagerie interventionnelle ([9] ou bien pour de la prise de contraste dynamique [10]). Récemment, une méthode alternative nommée "Highly Constrained Backprojection" utilise ce rafraîchissement constant de l'image durant l'injection d'un agent de contraste. Cette méthode autorise des sous-échantillonnages très importants et assure une forte résolution temporelle tout en gardant une bonne résolution spatiale [11, 12].

### 2.2.5.3 Mouvements et flux

L'avantage le plus important d'une acquisition radiale réside dans sa faible sensibilité aux mouvements comparé aux séquences cartésiennes. Ceci s'explique principalement par deux raisons. La première est que cette sensibilité est une conséquence de la propriété de translation de la transformée de Fourier : un mouvement dans le domaine image se traduit par une modulation de la phase dans l'espace de Fourier. La forme de cette modulation dépend du type de mouvement et dans la littérature on distingue généralement des mouvements périodiques, pulsatiles ou ayant une vitesse constante [13]. Bien que ces mouvements soient différents, ils causent tous l'apparition du même type d'artefact qui sont des copies des parties mouvantes à d'autres positions dans l'image. Ces artefacts apparaissent exclusivement dans la direction d'encodage de phase ou de coupe et selon le type de mouvement peuvent créer une ou plusieurs copies qui peuvent gêner l'interprétation.

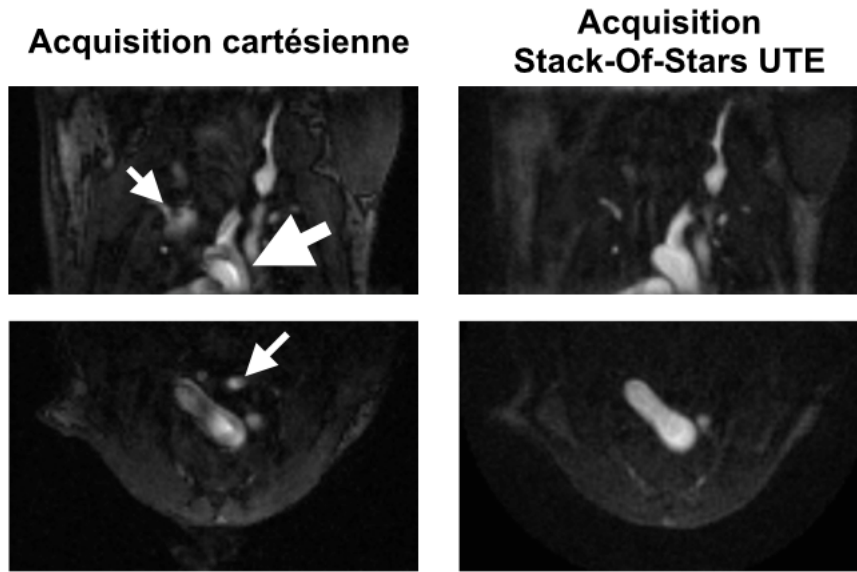
En imagerie radiale, les artefacts de mouvement se traduisent par du flou ou des artefacts de "streaking" qui se propagent perpendiculairement à la direction de lecture et qui sont éloignés de l'objet en mouvement d'une certaine distance, ce qui disperse l'erreur de manière plus ou moins



**FIGURE 2.14: Mouvements et imagerie radiale.** Vues axiales des carotides d'une souris obtenues avec une séquence 3D cartésienne à droite et avec une séquence 3D PR à gauche. La flèche montre un artefact de flux sur l'image cartésienne qui correspond à une copie de la crosse aortique.

homogène. Cette dispersion est encore plus efficace pour les séquences radiales 3D que 2D. Ces artefacts sont généralement moins dérangeants pour le diagnostic que les artefacts apparaissant en imagerie cartésienne (figure 2.14). Une deuxième raison expliquant la faible sensibilité aux mouvements pour l'imagerie radiale repose sur le sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier grâce auquel un moyennage des projections contrebalance les erreurs enregistrées durant les phases de mouvement. Ces deux propriétés réunies permettent d'expliquer le fort engouement des séquences 3D radiales pour l'imagerie d'organes en mouvement ou de patients peu coopératifs comme en pédiatrie [14, 15]. Les séquences UTE bénéficient enfin d'un autre avantage car, après l'excitation, les spins sont déphasés puis rephasés par moins de gradient qu'avec des séquences cartésiennes. Cela permet de limiter les artefacts de déphasage de flux qui se traduisent par une absence de signal (figure 2.15).

Pour toutes ces raisons, l'utilisation de séquences radiales est un choix intéressant en particulier pour des applications en angiographie et sur le petit animal.



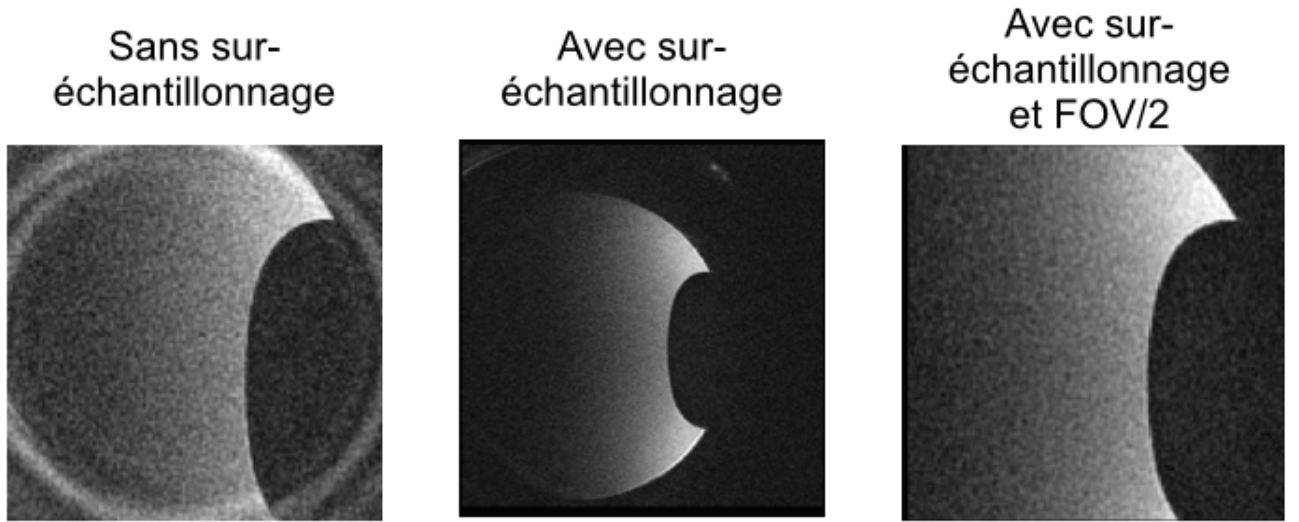
**FIGURE 2.15: Flux et imagerie radiale.** Vue coronale (en haut) et axiale (en bas) de la crosse aortique d’une souris obtenues avec une séquence 3D cartésienne à gauche et avec une séquence 3D Stack-Of-Stars UTE à droite. Les deux acquisitions ont été effectuée sans synchronisation cardiaque ou respiratoire. La flèche épaisse montre une inhomogénéité du signal dans la crosse aortique qui sont des artefacts de déphasage du flux et les autres flèches des artefacts de mouvement.

#### 2.2.5.4 Sur-échantillonnage en lecture

Puisque l’espace de Fourier est échantillonné de manière discrète en IRM, la reconstruction de l’objet est périodique. C’est pour cela que l’on observe des effets de repliements de l’image si les points échantillonnés sont trop distants dans l’espace de Fourier et que les copies voisines se chevauchent dans le domaine image. Pour une résolution spatiale fixée, ce problème peut être éliminé en suréchantillonnant la lecture, c’est-à-dire en utilisant une bande passante de réception plus grande. Cela permet donc d’augmenter le champ de vue mais aussi de compenser la diminution du rapport signal-sur-bruit induite par l’augmentation de la bande passante.

Pour l’imagerie cartésienne, cette possibilité de sur-échantillonnage est limitée à la direction de lecture car une augmentation du nombre de points dans les autres directions nécessitera l’acquisition de lignes supplémentaires. Pour l’imagerie radiale, cette limitation n’existe pas et le sur-échantillonnage peut être employé dans toutes les directions. C’est une particularité particulièrement intéressante pour l’imagerie abdominale ou cardiaque [14, 16] où les régions d’intérêts sont localisées au centre. Cela permet de réduire le champ de vue nécessaire et donc de réduire le temps d’acquisition.





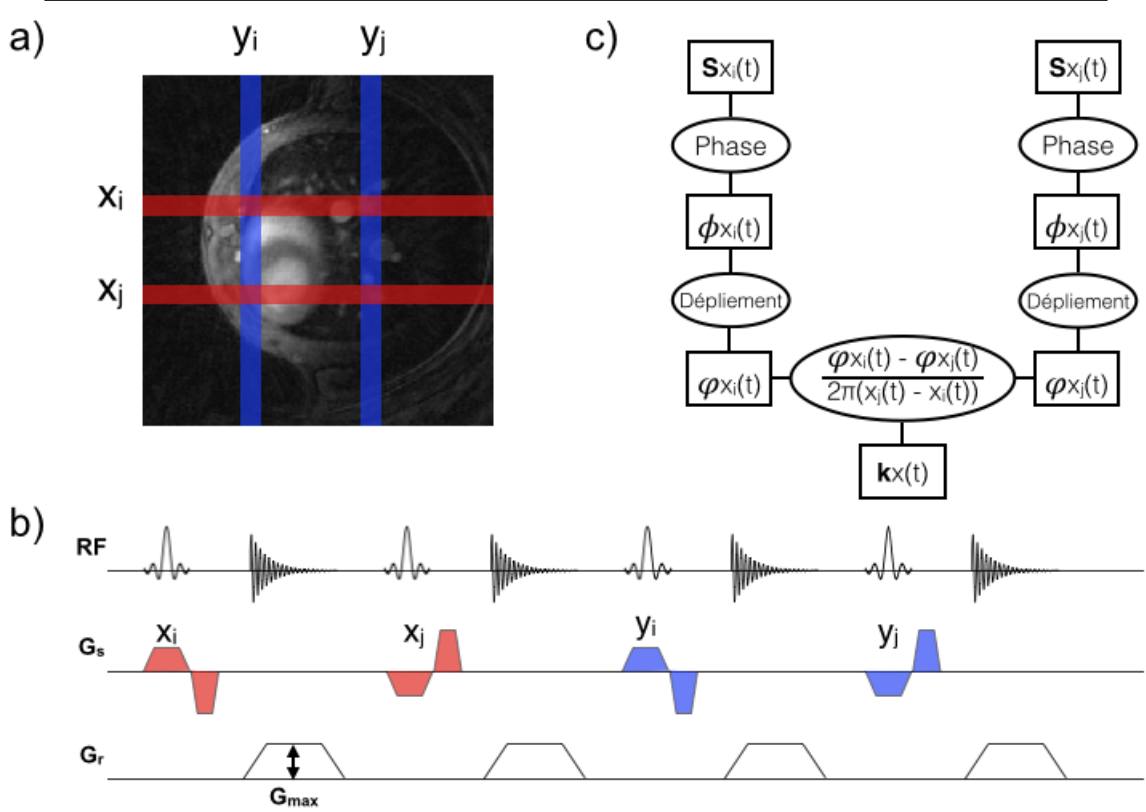
**FIGURE 2.16:** *Effet du suréchantillonnage en lecture. Vue axiale d'un fantôme. A gauche : Image acquise avec une séquence UTE sans sur-échantillonnage en lecture (Nombre de points recueillis = 70 et bande passante de réception = 100 kHz). Au centre : Image acquise avec une séquence UTE avec sur-échantillonnage en lecture (Nombre de points recueillis = 140 et bande passante de réception = 200 kHz). A droite : Seul la partie de centrale de l'image du centre est conservée pour correspondre au champ de vue désirée. On observe que l'artefact en cercle n'est plus présent sur l'image avec sur-échantillonnage ainsi qu'une amélioration du rapport signal-sur-bruit grâce à l'absence de repliement avec un champ de vue deux fois plus grand.*

### 2.2.5.5 Déviations des gradients

Au cours des acquisitions IRM, les gradients de champ magnétique doivent rapidement monter puis descendre en intensité à de multiples reprises ce qui implique la création de courants de Foucault dans les bobines. Cela va modifier la trajectoire d'échantillonnage des points dans l'espace de Fourier. Pour les séquences cartésiennes, cela ne pose pas de problème majeur car des formes de gradients identiques sont générées dans la direction de lecture pour toutes les répétitions. Cela résultera durant la reconstruction à une translation de la position des points échantillonnés selon la direction de lecture et donc à une modulation de phase dans le domaine image qui disparaîtra lorsque l'image en magnitude sera calculée.

Cela est différent pour l'imagerie radiale car la direction de lecture varie pour chaque répétition. Dans cette situation, un simple délai de réponse des gradients cause une erreur non-uniforme de positionnement des points. Cela se traduit par des pertes de signal et du flou dans les images. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'utiliser des méthodes de correction. Différentes techniques ont été proposées [17, 18] mais la méthode utilisée durant ces travaux de thèse est

celle originellement décrite par Zhang et al [19]. Elle a l'avantage d'être simple à mettre en oeuvre. Celle-ci consiste à mesurer le signal dans deux coupes positionnées symétriquement par rapport à l'isocentre, perpendiculairement à la direction du gradient. La phase du signal est extraite du signal puis déroulée pour éviter les repliements. La trajectoire dans l'espace selon cette axe est alors calculée en utilisant la phase des deux coupes. Cette méthode est reproduite sur chaque axe pour obtenir les trajectoires dans la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> dimension selon la séquence. Le chronogramme, la position des coupes et l'algorithme sont présentés dans la figure 2.17.



**FIGURE 2.17:** *Méthode de mesure de trajectoire 2D UTE : (a) Positionnement des coupes de mesure symétriques par rapport à l'isocentre. (b) Chronogramme de la séquence utilisée. (c) Diagramme décrivant l'algorithme utilisé pour obtenir la trajectoire de l'axe vertical dans l'espace de Fourier à partir du signal dans les coupes  $x_i$  et  $x_j$ .*

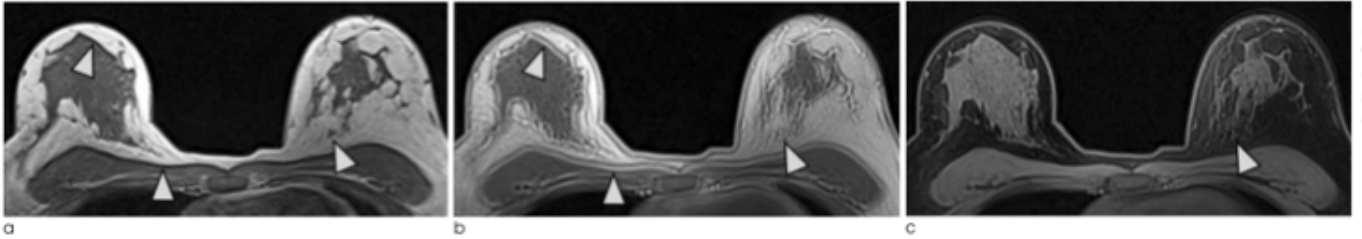
### 2.2.5.6 Sensibilité aux effets d'Off-Résonance

En imagerie radiale les artefacts d'off-résonance sont différents de ceux en imagerie cartésienne. La variation d'évolution de la phase cause un déplacement des informations spatiales selon chaque orientation des projections qui crée donc un flou dans l'image (figure 2.18). On peut distinguer plusieurs sources d'artefacts (la graisse, les effets de susceptibilité, l'inhomogénéité du champ statique, etc). La correction de ces artefacts *a posteriori* n'est pas triviale et

une stratégie plus rationnelle consiste à les réduire en modifiant la méthode d'acquisition avec :

1. une augmentation de la bande passante de réception
2. l'utilisation de séquence à temps d'écho court
3. l'utilisation de séquence de type Echo de Spin

Généralement, la principale source d'artefact d'off-résonance est la présence de graisse. En imagerie cardiovasculaire sur petit animal, la graisse est peu présente autour des zones d'intérêt comme le cœur, la crosse aortique ou les carotides ce qui limite les artefacts. Cependant pour des méthodes nécessitant de longs temps d'écho, par exemple, pour obtenir un contraste  $T_2^*$ , l'imagerie radiale n'est pas conseillée et il est alors préférable d'utiliser une approche cartésienne ou bien une méthode de suppression de graisse (saturation, excitation sélective etc).



**FIGURE 2.18:** *Illustration des artefacts de déplacement chimique en imagerie radiale. (a) En imagerie cartésienne, la présence de graisse crée un artefact de déplacement chimique dans la direction de lecture. (b) A cause de la modification de l'orientation de la direction de lecture en imagerie radiale, les artefacts apparaissent comme un flou entourant les zones graisseuses. (c) Ces artefacts peuvent être éliminés en utilisant une méthode de suppression de graisse. Figure extraite d'un article de Block et Al. [14]*

## 2.3 Résumé

Avec un schéma d'acquisition radiale, les données de l'espace de Fourier sont recueillies selon des projections plutôt que des lignes parallèles. La modification d'une séquence cartésienne existante en une séquence radiale peut généralement être facilement effectuée que ce soit en 2D ou en 3D. Cependant, à cause de la position non équidistante des points, une méthode de reconstruction spéciale doit être utilisée comme le remaillage des données.

L'imagerie radiale dispose de plusieurs avantages par rapport à une acquisition cartésienne comme une faible sensibilité aux artefacts de flux et de mouvement, la possibilité de sur-échantillonner l'acquisition dans toutes les directions sans augmenter le temps d'acquisition requis ce qui élimine les artefacts de repliement. De plus, le centre de l'espace de Fourier est sur-échantillonné en termes de nombre de projections, ce qui autorise alors un sous-échantillonnage de l'acquisition. Bien que l'acquisition d'un nombre réduit de projections puissent créer des



artefacts de "streaking", une grande partie des informations de l'objet reste visible même avec un fort facteur d'accélération, ce qui n'est pas le cas avec une trajectoire cartésienne. De plus, chaque projection acquiert un niveau équivalent d'information de hautes et de basses fréquences, ce qui offre une mise à jour des informations plus homogène pour des applications en temps réel ou dynamique en IRM.

D'un autre côté, le nombre de projections à recueillir pour obtenir un espace de Fourier complet est plus important qu'en imagerie cartésienne ce qui peut prolonger le temps d'acquisition. L'imagerie radiale est aussi plus sensible aux déviations des valeurs des gradients, bien qu'aujourd'hui cela soit un problème moins important avec les systèmes récents d'IRM. Le principal problème de cette méthode est sa sensibilité aux artefacts de déphasage et en particulier de déplacement chimique. C'est pourquoi l'utilisation de séquence radiale n'est pas recommandée pour obtenir un contraste  $T_2^*$ .

## Chapitre 3

# Développement d'une méthode d'angiographie dynamique avec une séquence d'imagerie radiale à encodage pseudo-aléatoire par un double angle d'or ciné.

### 3.1 Contexte

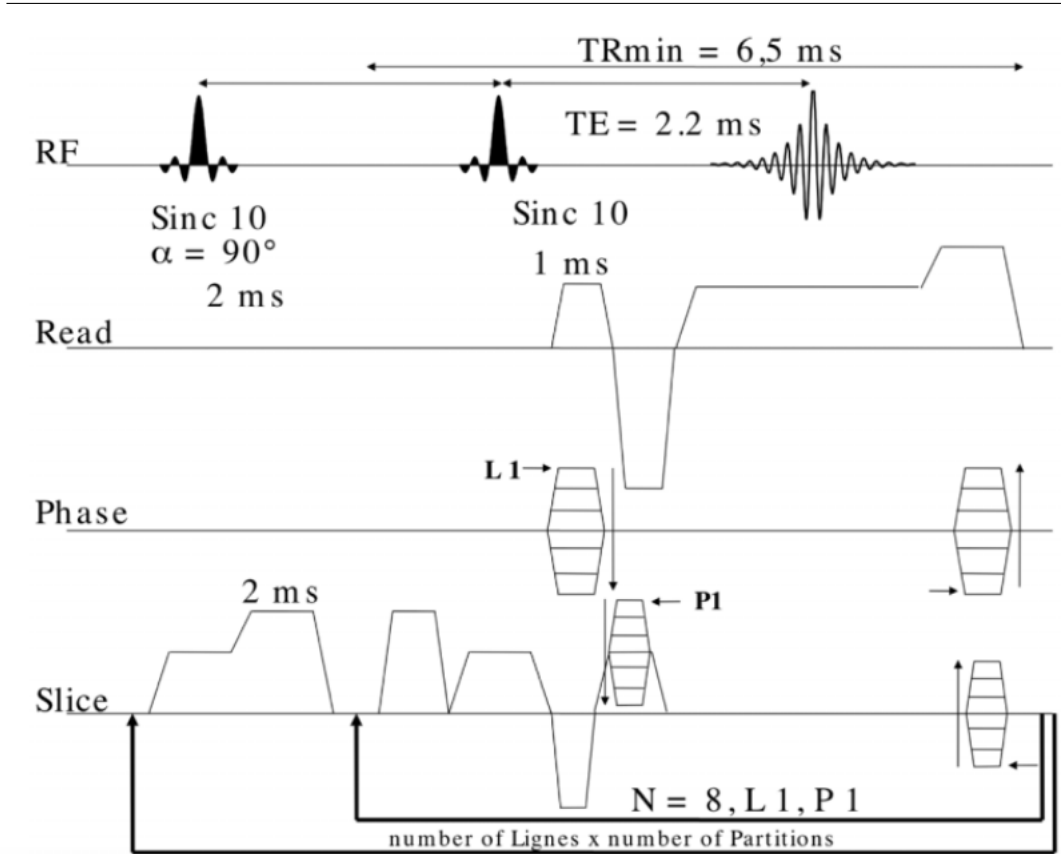
Dans de nombreuses pathologies vasculaires, l'intégrité physique du vaisseau est touchée. Afin de visualiser les vaisseaux de manière non invasive, l'Angiographie par Résonance Magnétique (ARM) est devenue une technique de référence en clinique. Elle permet en effet d'apprécier l'anatomie des vaisseaux et visualiser les déformations de ces derniers (sténose, anévrisme, ...). Néanmoins, dans de nombreuses pathologies, ou dans le cas d'un diagnostic précoce, l'imagerie anatomique n'est pas un examen suffisant et les informations obtenues apparaissent normales. Il apparaît donc intéressant de développer des méthodes d'investigation fonctionnelles, permettant de visualiser et quantifier le flux sanguin dans les vaisseaux. Pour obtenir ces informations, il est nécessaire de recueillir des images à la fois en trois dimensions et résolues dans le temps. On parle alors d'angiographie 4D.

Les problématiques que l'on peut rencontrer chez le petit animal ne sont pas les mêmes que chez l'humain ce qui limite l'utilisation de certaines séquences ou nécessite une adaptation. L'une des limitations principales pour effectuer la mesure de flux chez la souris est son rythme cardiaque supérieur à 400 battements par minutes lorsque celle-ci est anesthésiée. La résolution temporelle de la séquence doit donc être importante pour obtenir une bonne visualisation de la dynamique des flux. Afin d'apprécier la vitesse du sang dans les vaisseaux plusieurs méthodes sont disponibles en IRM chez l'homme :

- L'imagerie de prise de contraste du Gadolinium. Pour cette technique, les acquisitions

sont faites assez rapidement pour visualiser l'arrivée du produit dans les zones d'intérêt. Aujourd'hui, avec les progrès instrumentaux et méthodologiques, il est possible d'obtenir des images sub-millimétriques en moins d'une seconde [20]. Ces méthodes sont aujourd'hui les méthodes de référence chez l'homme. En revanche, leurs transferts chez le petit animal apparaissent difficiles voire impossibles compte tenu de la taille des vaisseaux observés et de la cinétique de biodistribution des agents de contraste (moins de 2 secondes pour le premier passage d'un agent de contraste classique à base de Gadolinium).

- L'imagerie 4D par contraste de phase [21]. Cette méthode est aujourd'hui de plus en plus répandue en clinique et a permis d'étudier de nombreuses pathologies comme les complications après la réparation d'un anévrisme ou d'une dissection de l'aorte [22], des pathologies associées aux remplacements des valves aortiques [23] ou bien pour étudier l'hypertension pulmonaire artérielle [24]. Grâce à l'application d'un gradient bipolaire de durée et d'intensité déterminées, le déphasage des spins est alors proportionnel à la vitesse du flux. Cette méthode a pour principal avantage d'offrir une visualisation de la vitesse et de la direction du flux voxel par voxel. Toutefois, l'inconvénient majeur de cette technique est son temps d'acquisition long puisqu'il est nécessaire de répéter la séquence 4 fois pour encoder la vitesse dans toutes les directions [25, 26, 27]. Chez le petit animal, une fois de plus, compte tenu de la taille des zones à observer, du manque de rapport signal-sur-bruit, ce type d'acquisition de mesure des flux est peu répandu. En imagerie 2D seules quelques publications ont montré le potentiel de la méthode, et à notre connaissance en imagerie 3D+t, seule une publication est rapportée [28].
- L'imagerie par marquage de spin. Cette méthode permet d'estimer la vitesse des flux grâce à des acquisitions multiples avec ou sans marquage des spins sanguins puis une soustraction des images obtenues (Koktzoglou and Edelman [29]). Le désavantage de cette méthode est qu'elle nécessite deux acquisitions, donc un temps d'acquisition relativement important. Une méthode alternative basée sur l'imagerie ciné temps-de-vol (Time-Of-Flight : TOF) a été développée au sein du laboratoire par Miraux et al. [30] et appliquée chez le petit animal. Celle-ci consiste, après la détection d'un pic ECG, à saturer le signal dans le volume d'imagerie puis à recueillir le signal du sang frais progressant dans les vaisseaux (voir figure 3.1) à l'aide de séquences ciné 3D.



**FIGURE 3.1: Séquence d'angiographie dynamique.** Chronogramme de la séquence utilisée pour obtenir une ARM "sang-blanc" résolue dans le temps.  $L$  = Nombre de ligne,  $P$  = Nombre de partition,  $N$  = Nombre d'images résolues dans le temps. (Figure extraite de Miraux et al. 2006 [30])

La méthode d'imagerie de flux par temps-de-vol a permis de mesurer les flux sanguins dans diverses artères chez la souris : carotides [30], pulmonaires [31] et même coronaires [32] ainsi que dans le polygone de Willis.

Néanmoins, le temps d'acquisition pour cette angiographie ciné 3D reste long, en particulier lorsqu'il est nécessaire d'obtenir des images avec des résolutions spatiale et temporelle élevées. Pour réduire ces temps d'acquisition, les techniques d'imagerie parallèle peuvent être utilisées mais avec le matériel disponible en imagerie préclinique, un gain maximum d'un facteur 2 peut être atteint et ceci au détriment du rapport signal-sur-bruit.

C'est pourquoi, il a été choisi de s'orienter vers une autre stratégie afin de diminuer les temps d'acquisition de manière significative. Cette stratégie se base sur les techniques d'acquisition radiale parce qu'elles permettent en théorie d'obtenir de forts facteurs de sous-échantillonnage. Elles sont également extrêmement flexibles et adaptables aux méthodes de rehaussement de résolution spatiale de type fenêtre glissante.

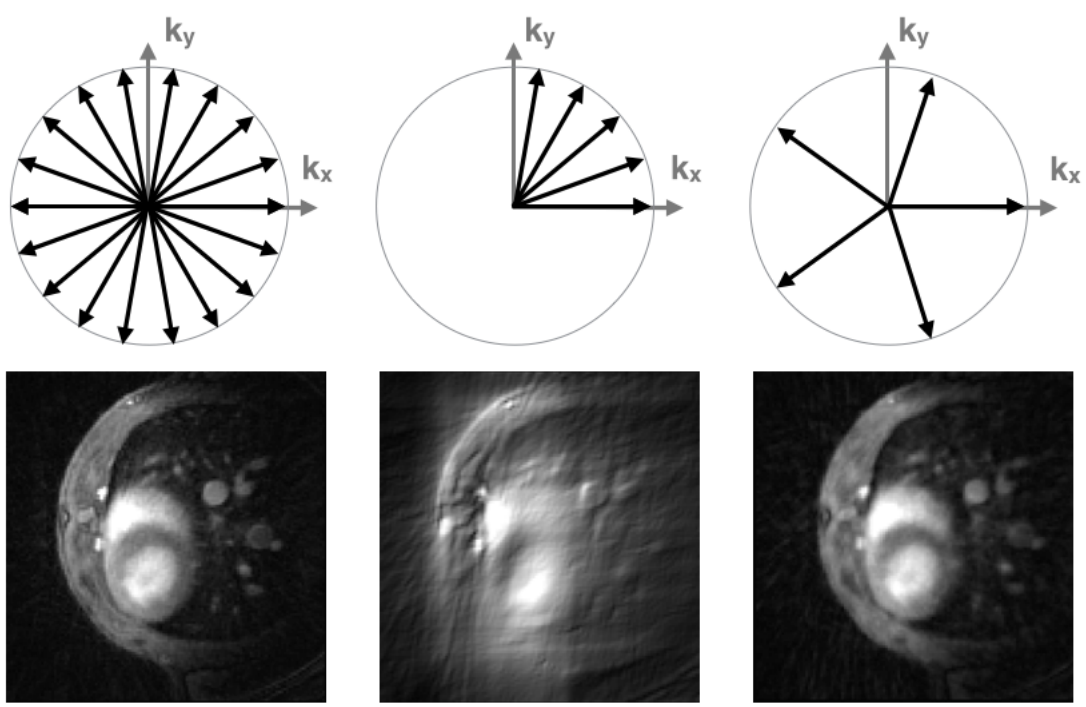
Le but des travaux présentés dans ce chapitre est donc de combiner la méthode d'angiographie dynamique par temps-de-vol avec des trajectoires 3D radiales afin de générer des images à fortes résolutions spatiale et temporelle rapidement. Pour cela nous avons mis au point une méthode originale d'encodage doublement pseudo-aléatoire.

## 3.2 Angiographie à partir de séquence radiale.

L'un des inconvénients de la trajectoire cartésienne est son manque de flexibilité dans la reconstruction de l'image. Une fois que la résolution temporelle a été déterminée par le nombre de lignes successives à recueillir pour chaque répétition, il est difficile d'obtenir des images de bonne qualité (à partir du même jeu de donnée) avec une résolution temporelle différente. Les trajectoires radiales sont plus flexibles car elles permettent de reconstruire des images intermédiaires sans attendre d'avoir recueilli toutes les projections de l'espace de Fourier. Mais, comme montré dans la figure 3.2, cela est très dépendant de la méthode de répartition des projections qui est employée. La répartition linéaire permet d'obtenir une répartition homogène des projections lorsque toutes les données sont recueillies mais elle manque de flexibilité lors de la reconstruction d'une image n'utilisant seulement qu'une partie des données recueillies durant un temps donné. Il est donc nécessaire de proposer des répartitions pseudo-aléatoires qui permettront de répartir de manière plus homogène les projections au cours du temps et donc d'obtenir des images de meilleure qualité par exemple dans la figure 3.2.droite.

De nombreuses méthodes de répartition pseudo-aléatoire des projections 2D et 3D ont été étudiées : les méthodes utilisant des trajectoires multi-spirales [33], la méthode quasi-"random" [34], les méthodes d'inversion de bit [35], les séquences Halton [36] ou bien encore des méthodes utilisant l'angle d'or [37]. Winkelmann et al. [37] et Song et al. [38] ont montré que l'imagerie radiale 2D est plus flexible en utilisant un angle d'or, dérivé du facteur d'or (décrit dans la prochaine section). Par exemple en imagerie de prise de contraste dynamique, en positionnant les projections dans l'espace de Fourier avec cet angle, il est possible à partir de n'importe quelle position de reconstruire une image. Le nombre de projections à utiliser peut être adapté à la résolution spatio-temporelle souhaitée. Chan et al. [33] ont montré qu'il était possible d'étendre la notion d'angle d'or à l'imagerie radiale 3D et ont montré son application à l'imagerie dynamique de prise de contraste dans les tumeurs du sein.

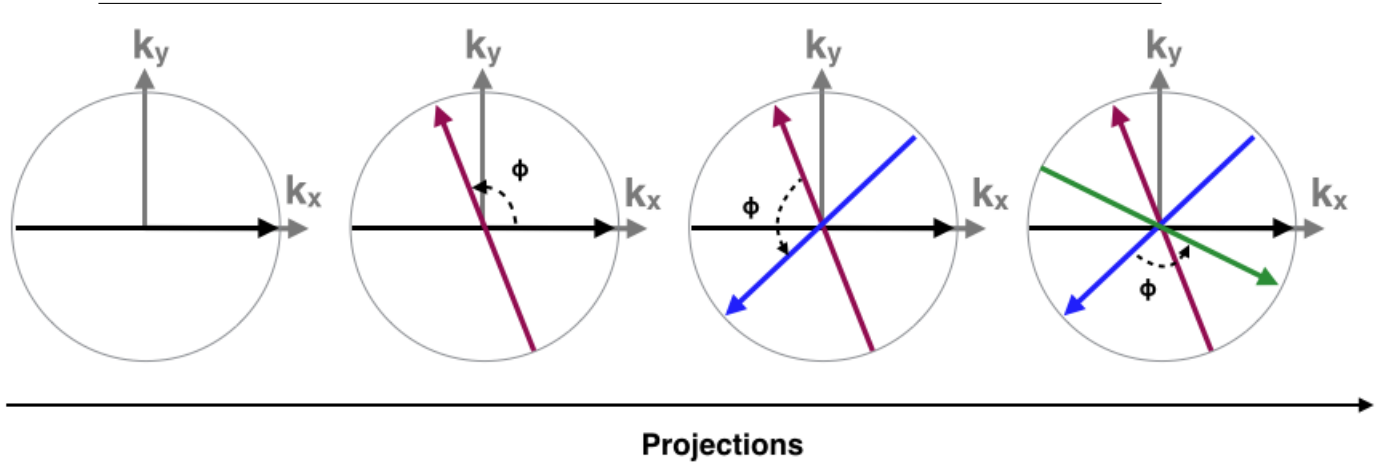
La méthode se basant sur l'angle d'or a été privilégiée dans les travaux montrés ici.



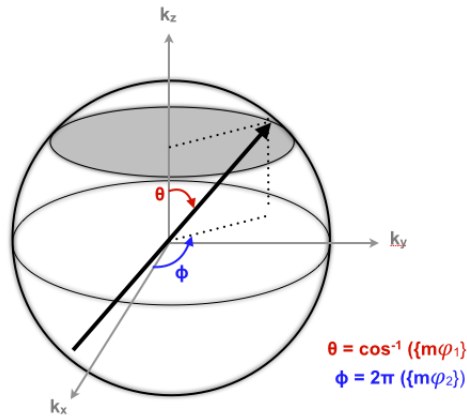
**FIGURE 3.2: Homogénéité de répartition des projections.** Vues axiales obtenues avec une séquence UTE 2D sur le coeur de souris en fonction de la répartition des projections dans l'espace de Fourier. A gauche : l'image est reconstruite avec les 402 projections réparties de façon homogène dans l'espace de Fourier pour atteindre le critère de Nyquist. Au centre : l'image est acquises avec 100 projections réparties de manière adjacente. A droite : l'image est reconstruite avec 100 projections réparties de manière uniforme sur le plan.

### 3.2.1 Angle d'or

L'angle d'or  $\phi$  est dérivé du facteur d'or qui est extrait de la suite de Fibonacci. Il est utilisé en IRM pour de nombreuses applications permettant de répartir au mieux des données dans l'espace de Fourier. En imagerie radiale 2D, cet angle d'or  $\phi$  est égale à  $111,24^\circ$ . Chaque projection est donc séparée de la précédente par cet angle  $\phi$ . Cela a pour effet de bien répartir spatialement et temporellement les projections au cours du temps (figure 3.3)



**FIGURE 3.3:** *Angle d'or 2D. Schéma de l'ordre d'acquisition des projections radiales dans l'espace de Fourier basé sur l'angle d'or 2D.*

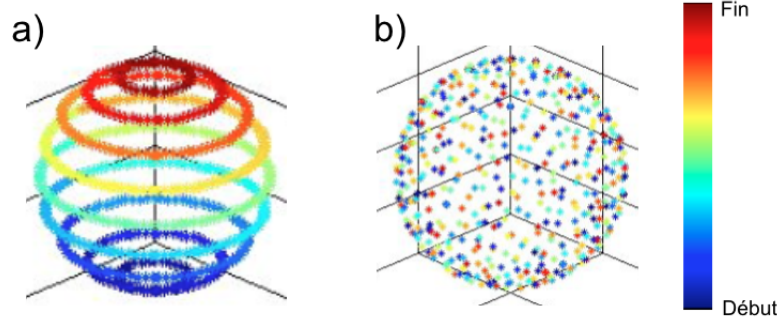


**FIGURE 3.4:** *Angle d'or 3D. Positionnement des projections radiales dans l'espace de Fourier basé sur l'angle d'or 3D où  $m$  est le numéro de la projection.*

Ce principe d'angle d'or a été étendu à l'imagerie 3D. Deux facteurs d'or sont nécessaires à son implémentation ( $\phi_1 = 0,4656$  ;  $\phi_2 = 0,6823$ ). Ici, la méthode de répartition des projections employée pour l'imagerie 3D utilise  $\phi_1$  pour orienter la projection d'un angle  $\phi$  par rapport à l'axe  $k_z$  et  $\phi_2$  pour déterminer l'angle polaire  $\theta$  de la projection dans le plan  $(k_x, k_y)$  (figure 3.4) selon les équations suivantes :

$$\begin{aligned} \Phi_i &= 2\pi \times \text{mod}(\phi_1 \times i, 1) \\ \theta_i &= 2 \times \text{acos}(\text{mod}(\phi_2 \times i, 1)) - 1 \end{aligned} \tag{Eq. 3.1}$$

où  $i$  est le numéro de la projection. Comme montré dans la figure 3.5, on observe que la répartition des projections au cours du temps est uniforme dans l'espace.

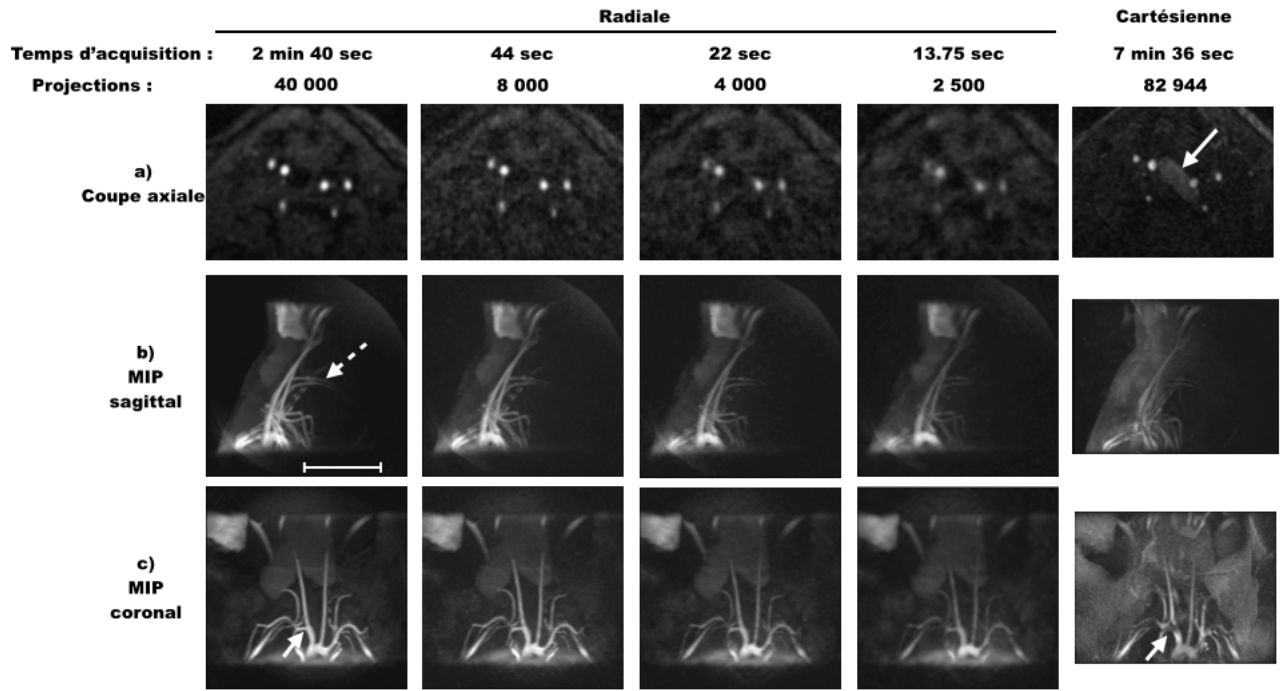


**FIGURE 3.5:** *Comparaison du positionnement des projections au cours du temps. Positionnement des derniers points de chaque projection radiale dans l'espace de Fourier au cours du temps selon les méthodes : (a) utilisée sur les imageurs Brüker (b) basée sur l'angle d'or 3D.*

### 3.2.2 Angiographie anatomique avec l'angle d'or et sous-échantillonnage

Des images d'angiographie temps-de-vol au niveau des carotides de plusieurs souris ont été acquises avec une séquence d'imagerie radiale 3D et une répartition des projections à l'aide de l'angle d'or. Le nombre de projections utilisé au départ (40 000) pour reconstruire les images a ensuite été réduit à 8 000, 4 000 et 2 500. Ces images ont été comparées qualitativement à une image obtenue avec un encodage cartésien.





**FIGURE 3.6:** *Sous-échantillonnage en imagerie radiale 3D avec l'angle d'or 3D. Coupe axiale et projections d'intensité maximale (sagittale et coronale) issues d'une imagerie anatomique 3D positionnée au niveau des carotides d'une souris en acquisition radiale et cartésienne. Le nombre de projections utilisées en méthode radiale est de 40 000, 8 000, 4 000 et 2 500 projections. La barre d'échelle correspond à une longueur de 10 mm.*

Comme on peut le voir sur la figure 3.6, malgré des facteurs de sous échantillonnage importants en imagerie radiale (5, 10, 16) la plupart des gros vaisseaux sont visibles sur les images avec aussi bien 8 000, 4 000 que 2 500 projections. Néanmoins, l'effet du fort sous-échantillonnage se traduit par une difficulté à distinguer les parties des artères les plus petites en taille sur les images d'intensité de projection maximale (MIP) comme indiqué par la flèche en pointillé. Cependant, l'angiogramme complet est bien défini avec seulement 4 000 projections correspondant à un temps d'acquisition de 22 secondes. Sur les images recueillies avec la séquence cartésienne, en dépit d'un temps d'acquisition beaucoup plus élevé, de nombreux artefacts sont observés. On distingue en effet la présence du repliement de la crosse aortique provoqué par un artefact de flux sur l'image axiale qui n'est pas présent en imagerie radiale. Le signal du sang apparaît moins important et moins homogène que sur les images radiales en particulier au niveau des flux turbulents comme montré par la petite flèche blanche. L'acquisition de ces images anatomiques a permis de montrer la robustesse aux artefacts de flux et de mouvement des séquences radiales en comparaison avec les séquences cartésiennes. L'utilisation de l'angle d'or 3D permet de répartir l'information uniformément en fonction du temps dans l'espace de Fourier et ainsi obtenir des images de qualité dans un temps restreint.

### 3.3 Angiographie radiale résolue dans le temps.

#### 3.3.1 Séquence

La séquence d'imagerie radiale utilisée pour la visualisation du flux chez le petit animal est montrée en figure 3.7. Elle est basée sur la séquence publiée en 2006 par Miraux et al. [30]. Elle est constituée, en amont, d'un module de saturation sélectif du volume d'imagerie. Après ce module, une séquence d'écho de gradient 3D rapide est appliquée et répétée un nombre de fois  $N$  correspondant au nombre d'images ciné que l'on souhaite reconstruire. Cette séquence d'écho de gradient est constituée d'une impulsion radiofréquence sélective dans l'espace permettant d'obtenir un signal temps-de-vol dans le volume imagé. L'impulsion radiofréquence est suivie d'un gradient de rephasage de coupe combiné à des gradients de déphasage selon les trois axes permettant de se déplacer vers l'extérieur de l'espace de Fourier. Les gradients sont ensuite inversés pour permettre la lecture du signal selon une projection donnée. L'intensité des gradients sur les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  est modulée en fonction du numéro de la trajectoire à recueillir, ici noté  $i$ , et déterminée grâce à un calcul préalable des coordonnées  $kx_i$ ,  $ky_i$  et  $kz_i$  du point de départ de la projection. Ces coordonnées sont données par les équations suivantes :

$$\begin{aligned} kx_i &= kmax \times \cos(\Phi_i) \sin(\theta_i) \\ ky_i &= kmax \times \sin(\Phi_i) \sin(\theta_i) \\ kz_i &= kmax \times \cos(\theta_i) \end{aligned} \tag{Eq. 3.2}$$

où  $\Phi_i$  et  $\theta_i$  sont obtenues grâce à l'équation Eq. 3.1 définissant les trajectoires selon l'angle d'or 3D. Des gradients de "spoiling" sont ensuite appliqués pour déphaser le signal résiduel à chaque TR.

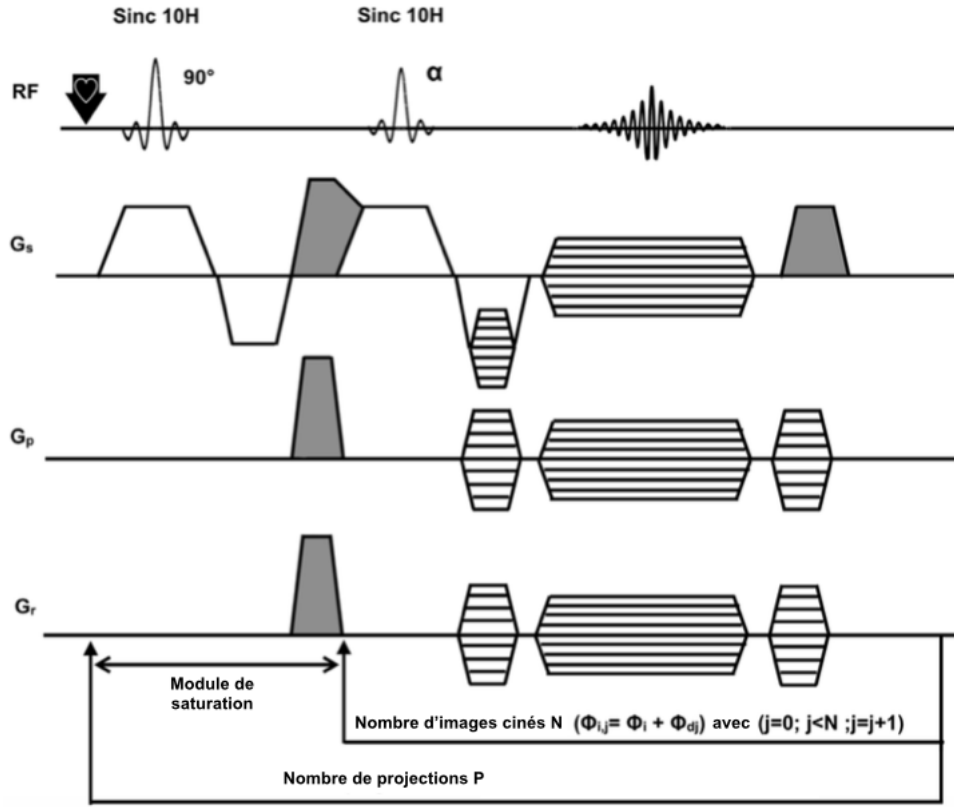


FIGURE 3.7: *Chronogramme de la séquence ARM sang blanc 3D radiale synchronisée sur l'ECG. Un module de saturation a été ajouté avant l'acquisition de  $N$  images ciné. Chacune de ces images a été acquise avec  $P$  projections. Pour chaque image ciné,  $\Phi_{i,j} = \Phi_i + \Phi_{dj}$ , où  $i$  est le nombre de projection et  $j$  est le nombre de ciné. Les gradients de déphasage sont indiqués en gris. La flèche noire représente la synchronisation ECG.*

### 3.3.2 Second angle d'or

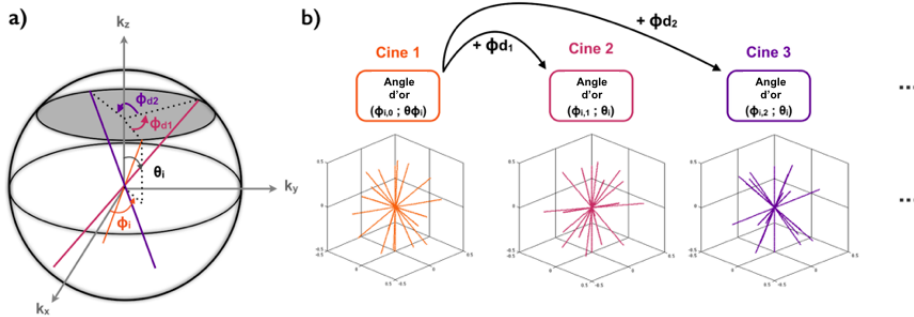
Généralement en imagerie résolue dans le temps,  $N$  signaux IRM sont recueillis successivement avec la même trajectoire dans l'espace de Fourier. Cela est répété de manière à pouvoir remplir  $N$  espaces de Fourier complets afin de pouvoir reconstruire  $N$  images (souvent appelé image ciné). Lorsque les temps de répétition sont courts par rapport aux mouvements que l'on souhaite observer, la différence entre les images est très faible et l'on obtient donc une redondance importante dans les informations contenues dans l'espace de Fourier. Or, comme expliqué dans la section 2.1.2.1, il est possible d'exploiter les hautes fréquences pour augmenter la résolution de l'image. Cependant la méthode standard d'imagerie résolue dans le temps ne permet pas de flexibilité spatiotemporelle entre les différentes images reconstruites. Ce manque de flexibilité est présent que l'on utilise des trajectoires cartésiennes ou non-cartésiennes car il provient seulement du fait que les trajectoires utilisées entre les images ciné sont les mêmes. Pour résoudre ce problème, il est donc nécessaire de modifier les trajectoires entre les images

ciné de manière à pouvoir ensuite les manipuler par exemple en additionnant deux espaces de Fourier ce qui permet de gagner en résolution spatiale et en signal mais réduit la résolution temporelle.

La méthode choisie a été de recueillir le signal de chaque moment du cycle cardiaque avec des trajectoires similaires mais subissant une rotation autour de l'axe  $k_z$ . L'angle employé, noté  $\Phi d_j$  est aussi basé sur l'angle d'or  $2D v_2$  et s'intègre dans les équations précédentes de la manière suivante :

$$\begin{aligned}\Phi_i &= 2\pi \times \text{mod}(\phi_1 \times i, 1) + \Phi d_j \\ \theta_i &= \text{acos}(\text{mod}(\phi_2 \times i, 1)) \\ \text{avec } \Phi d_j &= 2\pi \times \text{mod}(v_2 \times j)\end{aligned}\tag{Eq. 3.3}$$

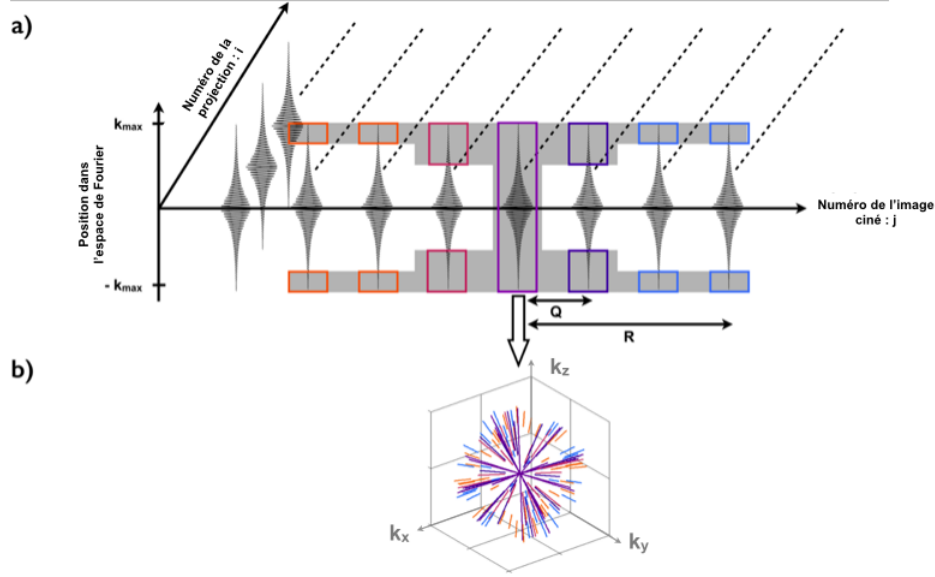
où  $j$  correspond au numéro de l'espace de Fourier du cycle cardiaque qui sera complété par cette projection. Cette méthode permet donc d'obtenir une répartition similaire des projections mais avec des trajectoires d'échantillonnage différentes dans l'espace de Fourier (figure 3.8) en fonction de la position dans le cycle cardiaque. Cette méthode est plus efficace qu'une simple rotation de la trajectoire d'un angle  $(360/\text{Nombre d'images ciné})$  car, lors de la reconstruction, les espaces de Fourier ainsi recueillis seront très proches. Il est au contraire préférable d'avoir un angle plus élevé qui permettra d'obtenir des trajectoires très différentes sur les ciné adjacentes plutôt que des trajectoires proches qui donneront peu de nouvelles informations pour améliorer la résolution spatiale. L'implémentation de ces trajectoires dans une séquence d'ARM dynamique de flux est décrite dans la figure 3.7 sous forme de chronogramme.



**FIGURE 3.8:** *Répartition grâce à l'angle d'or entre les images ciné. Description de la méthode utilisée pour obtenir une répartition différente des projections entre des images ciné consécutives. (a) Le segment orange représente la trajectoire d'une projection définie par le premier angle d'or, correspondant à l'image ciné 1. Pour l'image ciné 2 (rose), la nouvelle trajectoire est obtenue en ajoutant l'angle  $\Phi d_1$ . Pour l'image ciné 3 (violet), l'angle ajouté est égale à  $\Phi d_2$ . La même valeur d'angle  $\theta_i$ , est utilisée entre les projections des images ciné adjacentes. (b) Exemple sur la distribution de 9 projections pour 3 images ciné consécutives.*

### 3.3.3 Filtre temporel

Grâce à la méthode d'encodage doublement pseudo-aléatoire implantée, il est possible, *a posteriori*, d'utiliser un filtre temporel pour reconstruire une image ciné à un temps donné du cycle cardiaque. Ce filtre temporel permet de regrouper les données de l'espace de Fourier que l'on veut reconstruire avec une partie des hautes fréquences des espaces de Fourier adjacents. De nombreux filtres différents peuvent être créés et adaptés *a posteriori* lors de la reconstruction comme des filtres exponentiels ou linéaires qui s'utilisent pour des images de prises de contraste dynamiques [39]. Il a ici été décidé d'utiliser un filtre défini par 2 paramètres,  $Q$  et  $R$  ( $Q \leq R$ ) qui correspondent à des distances temporelles entre les espaces de Fourier dans le cycle cardiaque par rapport à l'espace de Fourier à reconstruire. Pour reconstruire l'image située à la position  $x$  du cycle cardiaque, tout l'espace de Fourier à cette position sera utilisé auquel sera ajouté la moitié des hautes fréquences des espaces situés à une position  $s$  tel que :  $x - Q < s \leq x + Q$ . Et enfin il sera également ajouté le quart des hautes fréquences des espaces de Fourier situés à une position  $x - Q - R \leq s < x - Q$  et  $x + Q \geq s \geq x + Q + R$ . La forme de ce filtre est illustrée dans la figure 3.9 pour des valeurs  $R = 3$  et  $Q = 1$ . La résolution temporelle est donc étalée sur 7 TR mais le fait de ne pas utiliser les basses fréquences dans les images ciné adjacentes permet de réduire la résolution temporelle effective. Après application du filtre temporel, on obtient un espace de Fourier que l'on peut exploiter avec la méthode de remaillage des données ("gridding") standard décrit dans le chapitre précédente. L'utilisation d'un filtre temporel n'est pas uniforme sur tout le cycle cardiaque. En effet, des effets de bords réduiront la qualité des images que l'on peut obtenir au début et à la fin du cycle cardiaque.



**FIGURE 3.9: Exemple de filtre temporel.** Représentation du filtre temporel (en gris) utilisé pour reconstruire l'image ciné 5 avec  $Q = 1$  et  $R = 3$ . (a) Les données sont reconstruites en utilisant la moitié des hautes fréquences des projections recueillies à une distance temporelle maximum  $Q$ , et un quart des projections recueillies à des distances temporelles plus élevées (de  $Q$  à  $R$ ). (b) Représentation schématique de l'espace de Fourier de l'image ciné 5 après application du filtre temporel.

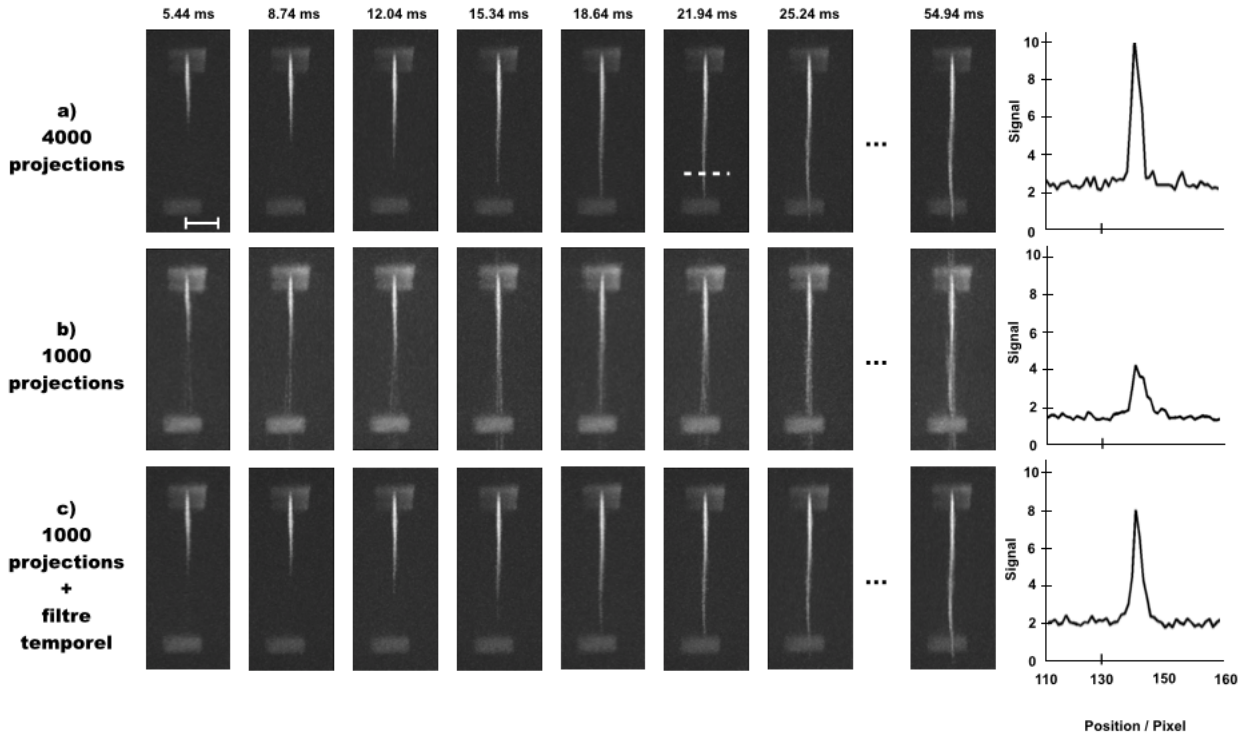
### 3.3.4 Résultats

Toutes les expériences décrites dans cette partie ont été effectuées sur un imageur 7T Brüker Biospec (Ettlingen, Allemagne) équipé avec un système de gradient capable de fournir 660 mT/m au maximum et avec un temps de montée des gradients de 110  $\mu$ s. Une antenne volumique quadratique (Diamètre interne 75.4 mm, longueur = 70 mm) est utilisée pour l'excitation et une antenne de surface à 4 éléments (dimension extérieure d'un élément d'antenne :  $12 \times 16$  mm<sup>2</sup> ; dimension extérieure totale :  $26 \times 21$  mm<sup>2</sup>) est utilisée pour la réception du signal.

#### 3.3.4.1 Validation de la séquence sur fantôme

La séquence a tout d'abord été validée sur un fantôme de flux, en particulier l'effet du sous-échantillonnage et l'utilisation du filtre temporel sur l'évaluation de la dynamique de progression des flux. Pour cela, un fantôme constitué de spins stationnaires contenus dans un cylindre rempli avec de l'eau et de spins mobiles dans un tube rectiligne contenant de l'eau a été imagé. Le diamètre du tube est de 0,5 mm et le débit de l'eau dans le tube est de 3,75 mL/min qui correspond à une vitesse moyenne de 31,8 cm/s à l'intérieur du tube. La séquence n'est pas synchronisée et 20 images ciné sont recueillies. Les paramètres utilisés pour l'imagerie sont les

suivants :  $TE/TR = 1,5/3,3$  ms ;  $\alpha = 12^\circ$  ; bande passante de réception = 200 kHz ; Champ-de-vue =  $25 \times 25 \times 25$  mm<sup>3</sup> ; matrice reconstruite =  $192 \times 192 \times 192$  ; résolution spatiale =  $(130 \mu m)^3$ .

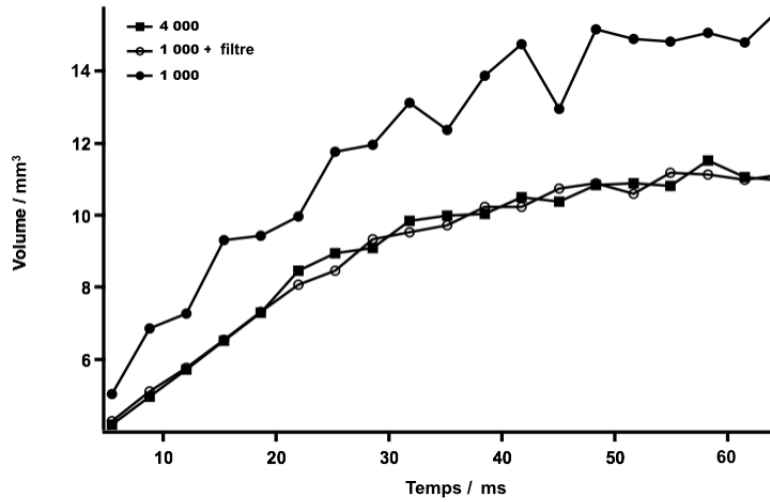


**FIGURE 3.10: Imagerie de flux dynamique in vitro.** Images MIP coronales recueillies sur le fantôme de flux avec la séquence dynamique. Les images reconstruites avec (a) 4 000 ou (b) 1 000 projections sont comparées aux images reconstruites avec (c) 1 000 projections et l'utilisation d'un filtre temporel ( $R=3$ ,  $Q=1$ ). Le profil d'intensité est obtenu au niveau de la ligne en pointillée au temps 21,94 ms pour chaque cas. La barre d'échelle correspond à une longueur de 5 mm.

Les données sont sous-échantillonnées *a posteriori* pour obtenir un jeu de données constitué de 1 000 et 4 000 projections correspondant respectivement à des temps d'acquisitions de 4 min 51 s et 1 min 13 s. Avec 4 000 projections (figure 3.10.a), il est possible de visualiser distinctement la progression du flux dans le tube et sa vitesse peut être correctement mesurée. La vitesse maximum observée est égale à 65 cm/s, ce qui correspond logiquement à 2 fois la valeur moyenne. Avec 1 000 projections (figure 3.10.b), on observe sur les images une nette infériorité en terme de signal et de résolution spatiale. Le signal sur bruit du tube passe de 10 à 4,2 entre 4 000 et 1 000 projections. On observe aussi la présence d'artefacts de streaking qui empêche la mesure d'une valeur précise de vitesse des flux. Cependant en utilisant le filtre temporel ( $R=3$ ,  $Q=1$ ) (figure 3.10.c) les artefacts de streaking sont supprimés et l'on observe



que le profil de signal remonte de 4.2 à 8. L'augmentation du volume de flux dans le champ de vue a été mesurée sur toutes les images ciné (correspondant à la progression du flux dans le tube) et l'on observe une sur-évaluation du volume sur les images reconstruites avec 1 000 projections (figure 3.11). En revanche, avec l'utilisation du filtre on observe des données totalement en accord avec celles reconstruites avec 4 000 projections.



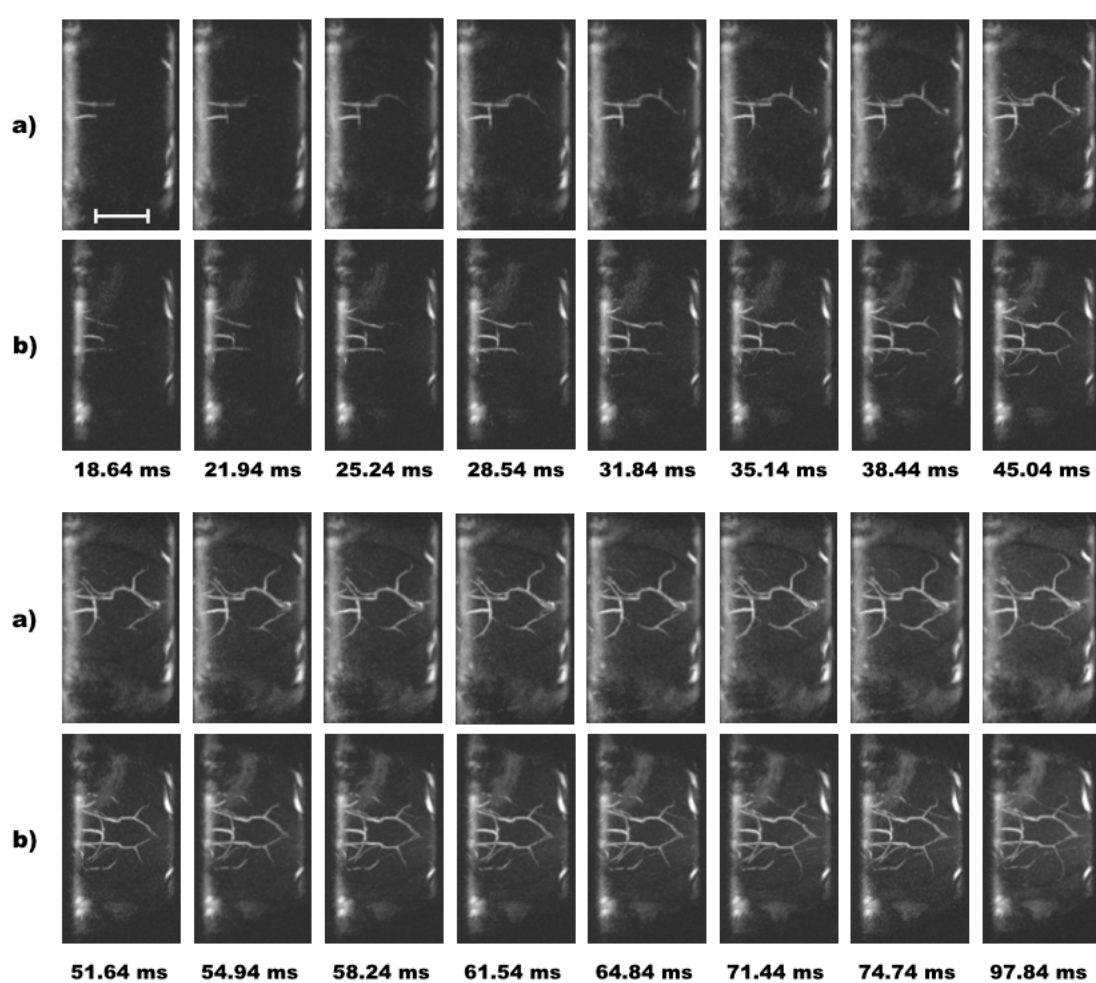
**FIGURE 3.11:** *Quantification des flux in vitro en fonction du sous-échantillonnage. Volumes des flux mesurés en fonction du temps après l'application du module de saturation à partir des images obtenues sur fantôme. Les données représentées ont été recueillies avec 4 000, 1 000 et 1 000 + filtre des projections.*

### 3.3.4.2 Imagerie du polygone de Willis

Des expériences ont ensuite été réalisées sur un modèle de souris normale et sur un modèle de souris présentant une ligature de la carotide commune. Des images ont été réalisées au niveau du polygone de Willis avec des résolutions spatiale et temporelle extrêmement élevées ( $(156 \mu m)^3$  et 3,3 ms). 2 500 projections ont été utilisées pour chaque image ciné et les images reconstruites avec un filtre  $Q=1$ ,  $R=3$  sont montrées dans la figure 3.12. Les images ont été synchronisées sur le cycle cardiaque de l'animal. Le temps d'acquisition total est d'environ 5 minutes (avec 500 battements cardiaques par minute).

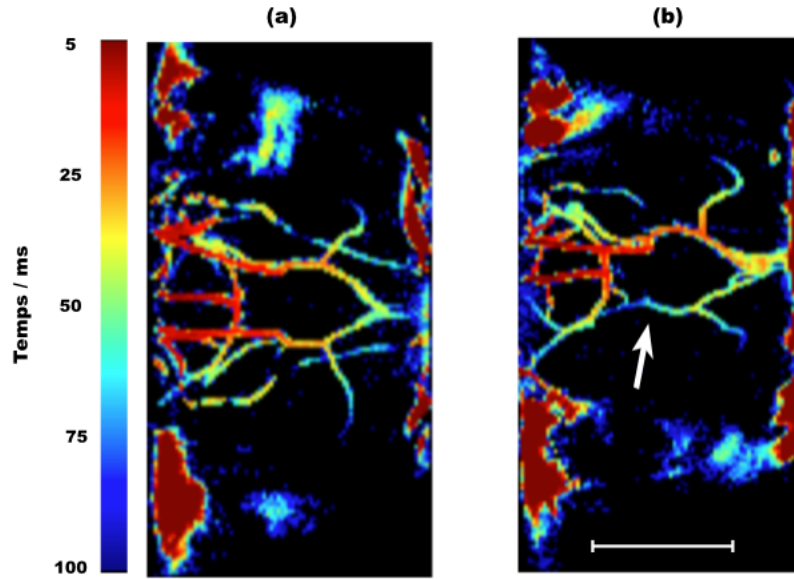
Avec la séquence d'ARM dynamique, il a été possible d'observer chez 4 souris ayant subi une ligature de la carotide droite (figure 3.12.a) que le remplissage du polygone était compensé par le flux sanguin provenant de la carotide gauche. Cependant le délai d'arrivée du sang dans la partie droite du polygone présente un retard par rapport aux souris contrôles comme observé sur les images de la figure 3.12.b. Ce délai a pu être quantifié sur une carte paramétrique obtenue grâce à une méthode de calcul du temps d'arrivée du sang en un point de l'espace (figure 3.13).





**FIGURE 3.12:** *Images d'ARM dynamique sur souris au niveau du polygone de Willis. Images MIP d'ARM dynamique acquises sur une souris ayant subi une ligature d'une artère carotide (a) et sur une souris saine (b). 16 images ont été extraites sur les 30 images ciné acquises. La barre d'échelle représente 10 mm.*

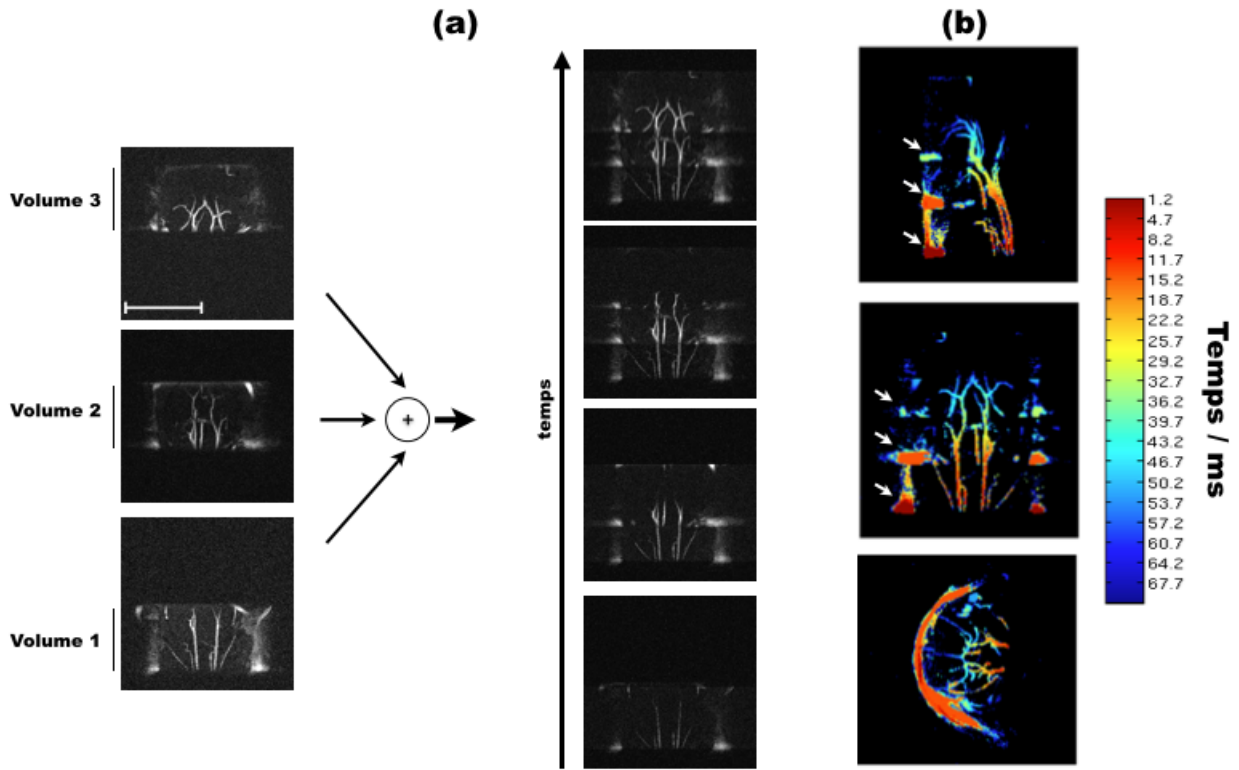
---



**FIGURE 3.13:** *Quantification de la progression des flux sur une carte paramétrique. Carte paramétrique représentant le délai d'arrivée du sang dans une partie du polygone de Willis après saturation du volume imagé pour une souris saine (a) et pour une souris avec une artère carotide ligaturée (b). La barre d'échelle mesure 10 mm.*

Il n'est pas possible d'effectuer l'imagerie sur un champ de vue plus large. En effet, le contraste vasculaire étant basé sur le principe du temps de vol, le signal sanguin sera saturé en arrivant à la fin du polygone. Une des solutions serait d'augmenter le TR de la séquence mais ceci entraînerait une moins bonne visualisation dynamique de l'avancée du flux. De plus, la différence entre deux images consécutives serait plus importante ce qui limiterait la taille du filtre temporel utilisable. Enfin un dernier problème se pose puisqu'il faudrait augmenter le nombre d'images ciné à lire après la saturation du signal ce qui induirait une repousse accrue du signal statique et donc diminuerait le contraste que l'on pourrait espérer obtenir entre le cerveaux et les vaisseaux.

L'alternative employée a été de répéter la séquence 3 fois de suite en modifiant la position du volume puis d'associer les images après leur reconstruction en fonction de leur position (figure 3.14.a). Les volumes sont disposés de manière à se superposer en partie pour limiter les effets de bord. On peut aussi reconstruire une carte paramétrique pour l'arrivée du flux mais cela demande à l'utilisateur d'indiquer à quel moment le flux d'un volume entre dans le suivante. La figure 3.14.b est un exemple de représentation en carte paramétrique utilisant de multiples volumes. On observe sur ces images des artefacts au bord des volumess qui sont dus à la mauvaise saturation du signal en bord de coupe.



**FIGURE 3.14:** *Image d'ARM dynamique et carte paramétrique sur souris des carotides au polygone de Willis. Imagerie des carotides jusqu'au polygone de Willis effectuée avec 3 acquisitions successives avec des coupes placées en 3 positions différentes. (a) L'association des images est effectuée après la reconstruction de chacune d'entre elles. (b) La carte paramétrique représentant l'avancée des flux doit être synchronisée pour que l'arrivée du sang dans la zone d'un premier volume débute en même temps que l'arrivée dans la même zone du volume d'imagerie suivant. La barre d'échelle mesure 10 mm.*

### 3.4 Discussion

L'imagerie de flux chez la souris est un véritable défi du fait de la dimension des vaisseaux sanguins et des paramètres physiologiques extrêmes de la souris. Pour répondre à cette problématique, le développement d'une séquence radiale doublement pseudo-aléatoire a été préféré.

Dans un premier temps, une séquence avec une trajectoire 3D radiale projection-reconstruction pour l'ARM anatomique a été développée. Il a notamment été montré que cette méthode était beaucoup moins sensible aux artefacts de flux et de mouvement que l'imagerie cartésienne. Ceci a permis d'obtenir des images anatomiques de la crosse aortique avec un signal très homogène malgré la respiration et les flux turbulents durant la phase systolique du coeur. Ensuite, la capacité des méthodes radiales à être sous-échantillonnée a permis d'obtenir des images ayant une qualité satisfaisante avec seulement 4 000 projections. Ceci correspond à une réduction du

temps d'acquisition d'un facteur supérieur à 14 par rapport au critère de Nyquist ainsi que de 10 par rapport à une séquence cartésienne standard permettant d'obtenir une imagerie avec le même champ-de-vue.

Enfin, le troisième avantage de l'imagerie radiale mise en place ici est l'utilisation d'une trajectoire pseudo-aléatoire. Cela permet une distribution approximativement uniforme des projections au cours du temps. Cette méthode, peut être employée pour efficacement répartir les projections avec pour objectif de retirer les projections corrompues par les mouvements physiologiques. En effet, il existe des approches utilisant les points centraux des projections pour extraire des informations sur la position de celles-ci au sein de la respiration. Il peut donc être possible de reconstruire *a posteriori* des images à différents moments de la phase de respiration, ou bien de reconstruire des images avec les projections recueillies uniquement durant les phases de respiration avec peu de mouvement. Cette méthode de correction de mouvement n'a pas été employée ici car les acquisitions chez la souris sont peu sensibles à ce type d'artefacts. En revanche, elle pourrait être pertinente pour une utilisation chez l'homme. Grâce à ces différents points, l'imagerie radiale utilisant une trajectoire d'angle d'or peut être particulièrement efficace pour l'imagerie anatomique temps-de-vol, en particulier si les temps d'acquisition ont besoin d'être limités ou sur des régions anatomiques sujettes aux mouvements.

Cette approche a ensuite été étendue à l'imagerie résolue dans le temps pour visualiser la progression des flux dans les vaisseaux avec une forte résolution temporelle (3,3 ms ; 300 images/seconde), une forte résolution spatiale et surtout en un temps d'acquisition réduit d'un facteur 5 par rapport à la méthode précédemment employée par Miraux et al. L'optimisation de la séquence permet d'obtenir des temps de répétition inférieurs à 3,5 ms qui sont nécessaires pour visualiser l'avancée des flux rapides dans les artères, cela est aussi important pour permettre l'utilisation du filtre temporel qui est plus efficace lorsqu'il existe peu de différence entre les images adjacentes. L'utilisation du filtre temporel a été rendu possible grâce à l'ajout du second angle d'or entre les trajectoires des images ciné. Celui-ci a pour effet de particulièrement bien répartir les projections entre celles-ci et permet une utilisation optimale de nombreuses formes de filtre temporel comme les filtres linéaires [40], KWIC [41], exponentielles etc. Cela est particulièrement utile lorsque la dynamique des flux n'est pas connue ou potentiellement perturbée dans des modèles pathologiques. Dans ce cas, la résolution finale des images pourra être modulée pour obtenir des images avec une qualité adaptée à la quantification de la vitesse des flux.

### 3.5 Limitations

La méthode proposée présente tout de même certaines limitations :

- Pour obtenir un effet temps de vol efficace, il est important d'utiliser une coupe relative-

ment fine. Ainsi, avec un encodage radial sphérique comme proposé ici, une grande partie du champ de vue est inutile. Notamment, chez l'homme, où il est nécessaire d'utiliser des coupes très fines pour visualiser le polygone de Willis ( $< 5$  cm) le développement d'autres stratégies devra être envisagé pour utiliser l'imagerie radiale doublement aléatoire pour la mesure du flux sanguin.

- Une des difficultés de l'imagerie non-cartésienne est la nécessité de connaître parfaitement la trajectoire dans l'espace de Fourier. Il est donc nécessaire d'ajouter une préparation supplémentaire (mesure de la trajectoire) lors de l'acquisition des images. Ceci augmente le temps total d'expérience.
- Il reste difficile de combiner reconstruction 3D non-cartésienne et méthode d'imagerie parallèle. Des publications récentes montrent que cela est possible, mais ces méthodes restent à évaluer (nuSpirit, compressed sensing, ...)

### 3.6 Perspectives

- Pour le transfert de cette méthode chez l'homme, le développement des séquences de type Stack-Of-Stars est envisageable. Elles permettraient en effet de limiter le champ de vue dans la direction de coupe.
- Afin d'accélérer encore la méthode proposée, une collaboration avec C Mistretta a débuté pour tester les méthodes de reconstruction de type HYPR (HighLY constrained back-PRojection). Ces dernières semblent particulièrement bien adaptées à notre stratégie qui génèrent un signal de fond très faible.

# Time-Resolved TOF MR Angiography in Mice Using a Prospective 3D Radial Double Golden Angle Approach

Aurelien J. Trotier, William Lefrançois, Emeline J. Ribot, Eric Thiaudiere, Jean-Michel Franconi, and Sylvain Miraux\*

**Purpose:** To develop an undersampled anatomical, three-dimensional (3-D) time-resolved magnetic resonance angiography (MRA) method for small animals based on time-of-flight (TOF) effect and radial sampling.

**Methods:** Mouse carotid arteries and Circle of Willis images were acquired on a 7T scanner with an electrocardiogram (ECG)-triggered sequence. Preliminary experiments were used to generate an approximately uniform distribution of radial projections with a first golden angle and to produce anatomical TOF images. A second golden angle ratio between consecutive projections of cine acquisitions was added to make it possible to use a temporal filter during reconstruction of time-resolved angiography. A decreasing number of projections were tested, and their impact on signal-to-noise ratio (SNR) and spatial resolution was assessed.

**Results:** In anatomical MRA, the undersampled radial approach efficiently allows fast acquisition of mouse angiogram in 3D (22 sec). It was also only slightly sensitive to motion and flow artifacts. The time-resolved sequence can be performed with only 2,500 projections per cine and a temporal resolution under 4 ms in a relatively short acquisition time (less than 5 min).

**Conclusion:** This technique simultaneously provided high 3D isotropic spatial resolution and excellent temporal resolution with a good SNR level, allowing blood flow to be visualized in a restricted acquisition time. **Magn Reson Med 000:000–000, 2014. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.**

**Key words:** TOF angiography; 3D radial; time-resolved; golden angle; temporal filter; small animals

## INTRODUCTION

Recently, the number of small animal models for the analysis of physiological and pathological anatomy in the field of vascular biology has increased (1–5). To characterize these models, specific noninvasive methods are required. Time-of-flight (TOF) magnetic resonance angiography (MRA), due to its high spatial resolution and the inherent vessel contrast obtained without requiring injection of contrast agent, appears to be a powerful

method (6–9). However, TOF-MRA only provides anatomical information. In humans, it could be very useful to be able to evaluate dynamic flow patterns in a number of vascular applications, such as when assessing collateral circulation in patients with cerebrovascular stenosis (10,11), estimating the degree of blood flow shunted onto the peripheral vasculature (12), or determining abnormal blood flow due to an intracardiac shunt (13). In small animals, it could greatly help to better characterize and to reduce animal variability in numerous models of pathologies, such as hypertension (14,15), atherosclerosis (16), or stroke (17), and to develop efficient therapies against these diseases.

In clinical studies, time-resolved angiography with contrast agent injection was first described in the late 1980s. Initially, the method provided a lower spatial resolution than did static MRA, but it did offer sufficient temporal resolution to assess dynamic vascular phenomena.

Since then, many technical improvements have been made, such as parallel imaging and the use of high-intensity gradient systems (18). These innovations, combined with innovative acquisition and reconstruction strategies of view sharing (19), such as time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) (20) or keyhole (21), made it possible to obtain three-dimensional (3D) images every 5 seconds (22). More recently, radial trajectory imaging was shown to be very robust for undersampling (vastly undersampled isotropic projection reconstruction) and to reduce acquisition times 30- to 40-fold (23). Finally, scan time was further reduced by applying highly constrained backprojection (24) or compressed sensing (25) methods. It now is possible to acquire 3D images on humans with a time resolution of less than 1 second and a spatial resolution of 8 mm (26). However, these methods require the use of injected contrast agents. This makes them difficult to perform longitudinally on small animals, and it carries a potential risk for patients who may develop nephrogenic systemic fibrosis (27).

Alternative time-resolved angiography methods not requiring contrast agent injection have thus been investigated. They are based on a cine approach in which it is assumed that the same temporal behavior is repeated for each cardiac cycle. The temporal resolution must be better than that achieved in time-resolved contrast-enhanced imaging. In humans, these methods are based on pseudocontinuous arterial spin labeling (28,29) or balanced steady-state free precession acquisition (30). For small animals, a strategy based on TOF cine imaging after signal suppression was developed (31). These non-enhanced MR sequences have a high temporal resolution (less than 10 ms), and acquisition can be triggered by

Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536 CNRS/Université Bordeaux Segalen, Bordeaux Cedex, France.

\*Correspondence to: Sylvain Miraux, Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536 CNRS/Université Bordeaux Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

E-mail: miraux@rmsb.u-bordeaux2.fr

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received 18 November 2013; revised 11 February 2014; accepted 11 February 2014

DOI 10.1002/mrm.25201

Published online 00 Month 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

1



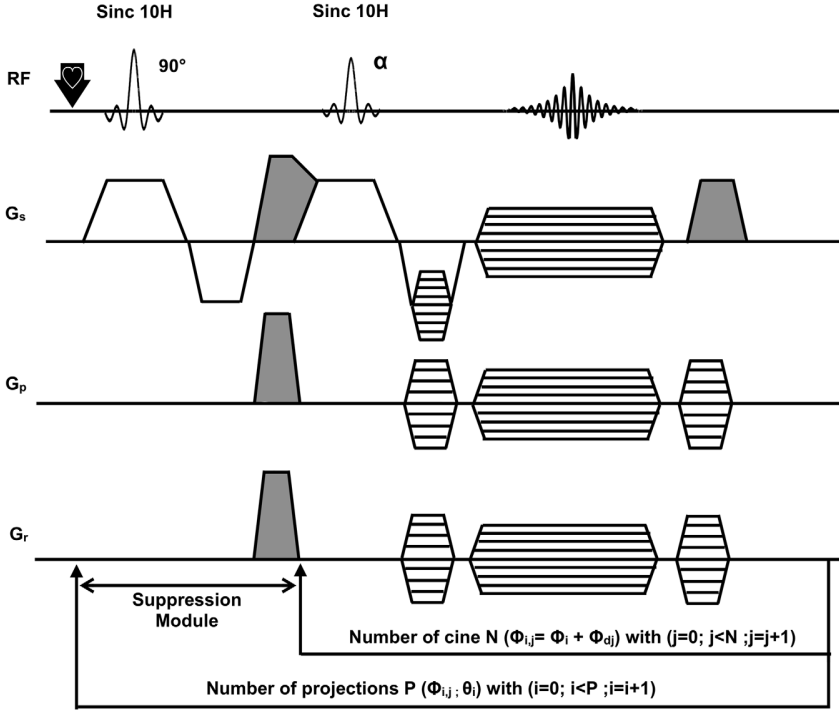


FIG. 1. Timing diagram of the electrocardiogram (ECG)-triggered sequence used for three-dimensional radial bright-blood cine magnetic resonance angiography. A suppression module was added before N-cine images. Each cine image was acquired with  $P(\Phi_{i,j}, \theta_i)$  projections. For each cine image,  $\Phi_{i,j} = \Phi_i + \Phi_d j$ , where  $i$  is the projection number and  $j$  is the cine number. Spoiler gradients are indicated in gray. The black arrow represents the ECG trigger.

electrocardiogram (ECG) (32,33). However, the total acquisition time required to generate 3D images with high spatial and temporal resolutions can be prohibitive. It can be a limiting factor for studies involving large cohorts of animals.

As mentioned above, radial imaging can provide high-quality images with a high undersampling factor. In addition, combining it with a nonconventional golden angle projection scheme makes it possible to obtain flexible spatial and temporal resolutions for retrospectively reconstructed images (34).

To our knowledge, this type of radial imaging approach has never been applied for anatomical and time-resolved TOF MRA.

In this study, we present anatomical TOF images with a high factor of undersampling generated using a first golden angle ratio to produce an approximately uniform distribution of radial projections. A second golden angle ratio was then applied between consecutive projections of an ECG-triggered cine acquisition to increase the spatial resolution of time-resolved undersampled angiography images using a temporal filter. This method was validated on phantom samples and used to image carotid arteries and the Circle of Willis in mice at 7T.

## METHODS

### Double Golden Angle Approach

#### 3D golden angle radial trajectories

Three-dimensional anatomical TOF imaging is based on the 3D projection of trajectories defined by 2D golden means  $v_1 = 0.6823$  radians and  $v_2 = 0.4656$  radians. The polar and azimuthal angles,  $\theta$  and  $\Phi$ , were defined to

implement the 2D golden means on a hemisphere in the k-space (35):

$$\Phi_i = 2\pi \times \text{mod}(v_1 \times i, 1) \quad [1]$$

$$\theta_i = \text{acos}(\text{mod}(v_2 \times i, 1)) \quad [2]$$

where  $i$  is the projection number. In this article, we modified this implementation by adding  $\pi$  to  $\Phi_i$  for odd values of  $i$ . This modification entails initial projections throughout the k-space sphere rather than just on a hemisphere, as defined by Chan et al. (35). In Cartesian coordinates, projections start at the k-space coordinates  $(k_x, k_y, k_z)$ :

$$k_x_i = k_{\text{max}} \times \cos(\Phi_i) \sin(\theta_i) \quad [3]$$

$$k_y_i = k_{\text{max}} \times \sin(\Phi_i) \sin(\theta_i) \quad [4]$$

$$k_z_i = k_{\text{max}} \times \cos(\theta_i) \quad [5]$$

#### 3D time-resolved radial golden angle

In conventional fast low-angle shot cine sequences, a set of  $N$  gradient-echo images was acquired with the same trajectory in the k-space, where  $N$  was the cine number.

In our sequence (Fig. 1), each cine consists of  $P$  projections defined by golden angles  $(\theta_i; \Phi_i)$ , as previously described.

To enhance spatial resolution with a temporal filter during reconstruction, it is preferable to have different k-space trajectories between cine images. Thus, projections of each cine were defined by the same golden angle trajectories, but an additional polar angle,  $\theta_d$ , was included for each  $j^{\text{th}}$  cine:

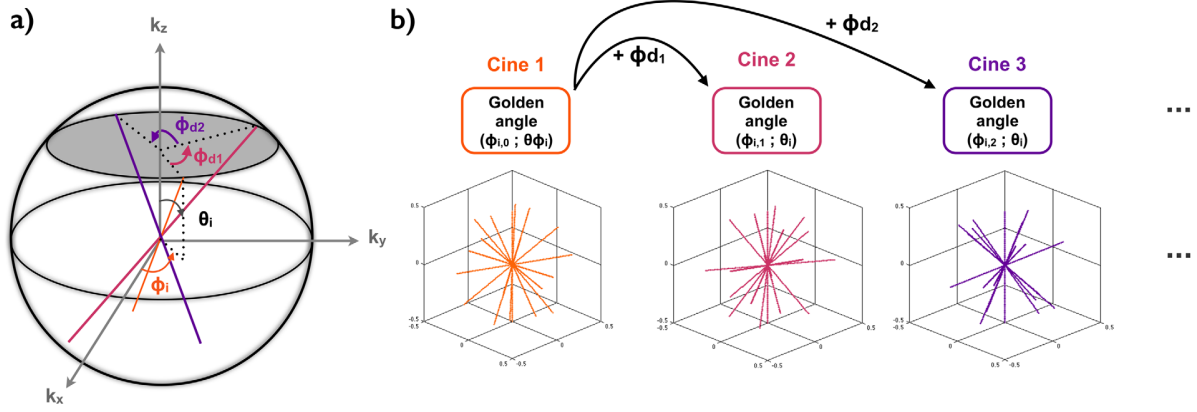


FIG. 2. Method used to insert a second golden angle between consecutive cine images. **(a)** The orange line represents the trajectory of a projection defined by the first golden angle, corresponding to cine image 1. For cine image 2 (pink), the new trajectory was defined by adding  $\Phi d_1$ . For cine image 3 (purple), an increment of  $\Phi d_2$  was introduced. The same value,  $\theta_i$ , was used between adjacent cine projections. **(b)** Example of how nine projections are distributed for three consecutive cine images.

$$\Phi d_j = 2\pi \times \text{mod}(v_2 \times j) \quad [6]$$

where  $v_2 = 0.4656$  radians was previously defined.

This additional angle results in a similar k-space sampling distribution between cines, but different k-space sampling trajectories (Fig. 2). These can then be combined to increase the resolution of each cine image, as shown in Figure 3.

#### Reconstruction procedure

To reconstruct a frame volume at a specific time, a temporal filter was applied to each cine with an aperture in the radial direction depending on the time separating the reconstructed and surrounding cine. In the reconstructions performed for this article, the filter was defined by two parameters,  $Q$  and  $R$  ( $Q \leq R$ ).  $Q$  corresponds to the cine number where one-half of the higher frequencies from ech-

oes were used and  $(R-Q)$  refers to the cine number where one-quarter of the higher frequencies from echoes were used, as shown in Figure 3a,b. In this figure, reconstruction was performed using samples of projection with a ( $Q=1$ ,  $R=3$ ) filter. Using the definition of Haider et al. (36), this corresponds to a temporal footprint of  $TR \times 7$ . Blue and orange samples were used to reconstruct the outer part of the sphere (high frequencies); red and dark purple samples were used for the middle of the sphere; and all light purple samples were used because they defined the temporal resolution of the images to be reconstructed.

K-space data were regridded with an oversampling ratio of 2 using a Kaiser-Bessel kernel (37). Data were also transformed by applying a conventional fast Fourier transform (FFT). Each phased array receiver magnitude image was reconstructed using the method described above, and then combined by a sum of squares reconstruction.

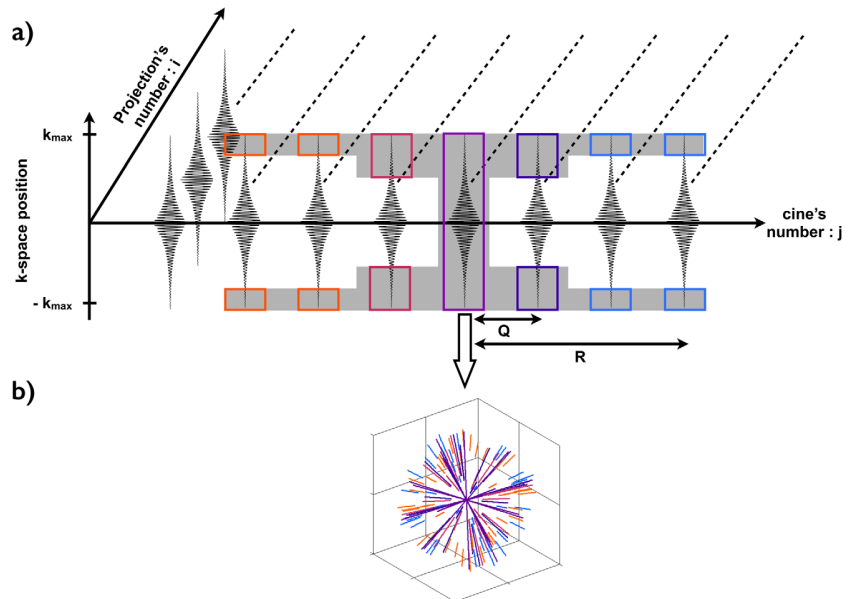


FIG. 3. Temporal filter scheme (gray) used to reconstruct cine image 5. **(a)** Data were reconstructed using one-half of the high projection frequencies from echoes generated at a  $Q$  time distance, and one-quarter from echoes at a greater time distance (from  $Q$  to  $R$ ). **(b)** Schematic representation of the k-space for cine image 5 after applying this temporal filter.



## Experiments

### *Magnet and gradient system*

Experiments were performed on a 7-Tesla Bruker Biospec (Ettlingen, Germany) equipped with a gradient system capable of 660 mT/m maximum strength and 110  $\mu$ s rise time. A volume resonator (75.4 mm inner diameter, active length = 70 mm) operating in quadrature mode was used for excitation, and a four-element ( $2 \times 2$ ) phased array surface coil (outer dimensions of one coil element:  $12 \times 16$  mm<sup>2</sup>; total outer dimensions:  $26 \times 21$  mm<sup>2</sup>) was used for signal reception.

### *Animal preparation*

All experimental procedures were approved by the Animal Care and Use Institutional Ethics committee of Bordeaux, France (Approval No. 5012032-A).

Mice (C57/black 6; n = 12; body weight 22–27 g) were anesthetized with isoflurane (1.0% in air). The ECG signal was picked up using electrodes wrapped around the forelimbs. This signal was converted into a square trigger pulse by a specific monitoring and gating system (SA Instruments, Inc., NY) connected to the spectrometer. A respiratory sensor was placed under the animal's thorax. ECG and respiratory signals were visualized on a user interface; cardiac rhythm was stabilized (425–475 beats/min); and anesthesia was regulated by modifying the isoflurane percentage inhaled.

### *Carotid artery ligation*

Mice (N = 4) were anesthetized with isoflurane in air at 4% during induction and at 1.5% during surgery. Xylocaine was injected directly into the trachea before making a midline neck incision. An 8-0 polypropylene monofilament suture (Ethicon Inc., Somerville, NJ) was used to ligate the right common carotid artery 1 cm above the aortic arch. The surgical wound was sutured and animals underwent imaging 3 days after the surgery.

## MRI Parameters

### *Anatomical radial time-of-flight imaging*

Images were acquired on mice placed supine into the magnet with a 3D, slice selective, golden angle radial sequence with the following parameters: echo time/repetition time (TE/TR) = 2.5/5.5 ms; excitation pulse: sinc10H = 400  $\mu$ s; flip angle = 15°; slice thickness = 15 mm; axial orientation, bandwidth (BW) = 100 kHz; field of view (FOV):  $20 \times 20 \times 20$  mm; matrix:  $192 \times 192 \times 192$ ; spatial resolution =  $(104 \mu\text{m})^3$ . Images were acquired with 40,000 projections (2 min 40 sec total acquisition time)—and the first 8,000, 4,000, and 2,500 projections were used to reconstruct undersampled images corresponding to an acquisition time of 44 sec, 22 sec, and 13.75 sec, respectively.

### *Time-resolved time-of-flight imaging*

A suppression module was applied before a 3D-triggered slice selective N-cine double golden angle radial sequence to acquire 20 (carotid arteries studies) or 30 volumes

(Circle of Willis studies) composed of a maximum of  $P = 8,000$  projections.

The suppression volume was placed at the same position as the imaging volume to initially suppress signal from both the stationary tissues and the moving spins, as illustrated in the chronogram (Fig. 1).

### *Phantom imaging*

To determine how well the undersampled strategies estimate flow dynamics, experiments were performed on a custom-built phantom composed of both stationary spins in a cylinder and moving spins in a straight tube containing flowing water. The diameter of this tube was 0.5 mm; and a flow rate of 3.75 mL/min was maintained corresponding to a mean velocity of 31.8 cm/s. Experiments were performed with the following parameters: TE/TR = 1.5/3.3 ms;  $\alpha = 12^\circ$ ; bandwidth = 200 kHz; FOV:  $25 \times 25 \times 25$ ; readout matrix = 192; resolution =  $(130 \mu\text{m})^3$ .

### *Blood flow in carotid arteries*

Mice were positioned supine within the magnet with the neck at the center of the NMR coil. An ECG-triggered sequence was used with the following parameters: TE/TR = 1.5/3.3 ms;  $\alpha = 12^\circ$ ; BW = 200 kHz; FOV:  $25 \times 25 \times 25$ ; readout matrix = 192; resolution =  $(130 \mu\text{m})^3$ ; and slice thickness = 20 mm. No saturation of venous blood signal was necessary, as previously described (31).

### *Blood flow in brain arteries*

Mice were positioned prone within the magnet with the head at the center of the NMR coil. Images were acquired with a thickness of 10 mm inside a 25-mm FOV, and 30 cine images were acquired after applying the suppression module. Except for the slice thickness and cine images, the same parameters were used as for previous experiments. Images were compared for healthy mice and mice on which a ligation procedure had been performed on the right common carotid artery.

## Quantitative Time-Resolved Image Analysis

### *Volume as a function of time*

For phantom and carotid time-resolved imaging, signals from moving spins were binarized for each cine image: 1 for values greater than  $(\text{maximum signal})/(\text{standard deviation}(\text{std})(\text{Noise}) \times 3)$  and 0 for lower values.

The number of voxels for each cine image was multiplied by the voxel size and is reported as a function of time.

### *Signal-to-noise ratio and intensity profile*

Axial images of the carotid artery after its emergence from the aortic arch were analyzed. The number of pixels in each of the horizontal and vertical dimensions was increased from 192 pixels to 2,880 pixels by bilinear interpolation. The signal-to-noise ratio (SNR) was measured based on regions of interest on the carotid and the outer void. An intensity profile was reported for the carotid artery as a function of the number of projections and with or without the use of temporal filter.

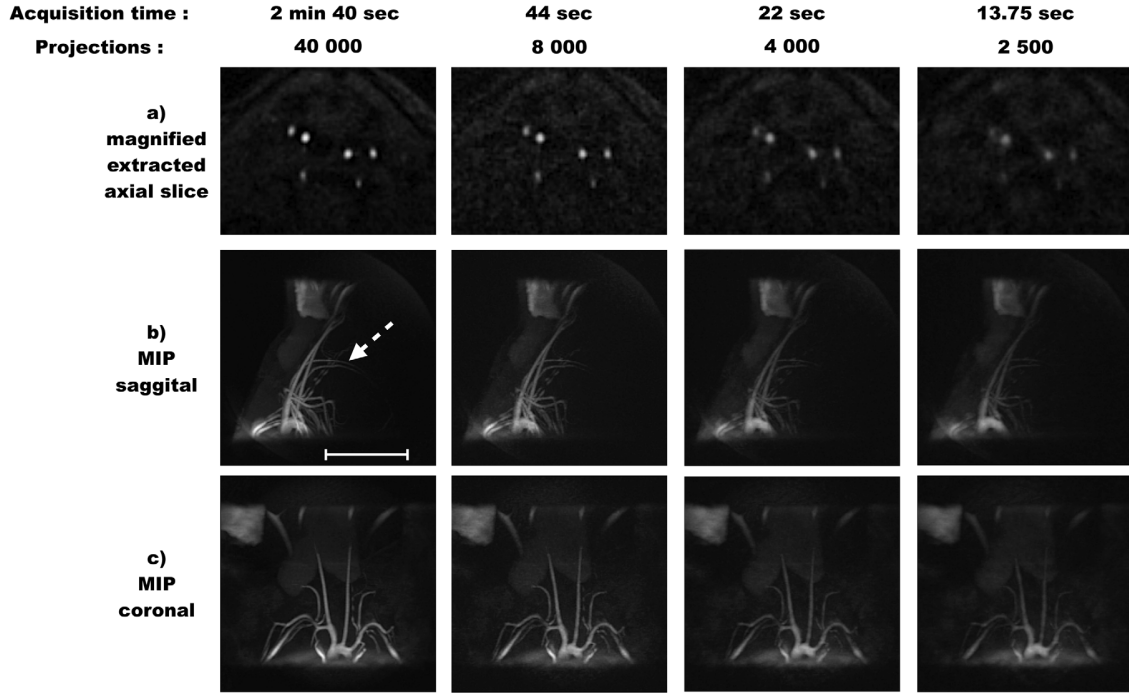


FIG. 4. Anatomical radial magnetic resonance angiography (MRA) images at the aortic arch and carotid levels in mice. Radial MRA was obtained with 40,000, 8,000, 4,000, and 2,500 projections (as defined by the golden angle ratio). **(a)** Magnified extracted axial slice through the carotid arteries. **(b)** Sagittal maximum intensity projection (MIP) views. **(c)** Coronal MIP views. Dashed arrow indicates axillary arteries. Scale bar represents 10 mm.

#### Estimation of point spread function

The point spread function (PSF) was estimated by substituting one for raw data values and gridding them using the procedure described above. Two different trajectories were used: the time-resolved golden angle trajectory defined previously; and a method explained by Saff et al. (38), which distributes many points uniformly over a sphere with the same  $\Phi_d$  angle between cine phases—as in the time-resolved golden angle trajectory. The full width at half maximum (FWHM) for the PSF was measured on cine number 10 for a reconstruction of 20 cine volumes. Cine volumes were reconstructed using 4,000, 2,500 and 1,000 projections with and without a ( $R=3$ ,  $Q=1$ ) temporal filter in both cases.

#### Flow image representation

Data was reconstructed such that the signal in voxels was proportional to the total time of flow presence in each voxel. All cine volumes were binarized with the same fixed value and then added to form a single volume (39). A jet-black color map was applied to maximum intensity projection (MIP) images of brain arteries. The red to blue color code corresponds to a visualization of blood from the start to the end of cine images.

## RESULTS

#### Anatomical Time-of-Flight Angiography of Murine Carotid

Radial data were reconstructed with decreasing numbers of projections: 40,000 (2 min 40 sec), 8,000 (44 sec), 4,000 (22 sec), and 2,500 (13.75 sec). Figures 4a, 4b, and

4c show a representative magnified axial view and representative sagittal and coronal MIP views, respectively. Signals corresponding to moving spins are readily visible in the major arteries (aortic arch, carotid, jugular and vertebral arteries) in all images. The SNR measured on the left carotid (Fig. 4a) was  $88.8 \pm 0.4$ ,  $57.1 \pm 0.2$ ,  $52.8 \pm 2.7$ , and  $54.8 \pm 0.3$  for 40,000, 8,000, 4,000, and 2,500 radial images, respectively.

As observed in Cartesian imaging, an attenuation of blood signal can occur for distal arteries (dashed arrow).

The major effect of undersampling was visible for spatial resolution (Fig. 4a). On images with only 2,500 projections, significant blurring was observed, making the vessels difficult to distinguish. However, the complete angiogram was well-defined on images obtained with just 4,000 projections over an acquisition time of 22 seconds.

#### Time-Resolved Imaging

##### Point spread function measurements

As reported in Table 1, for the nonfiltered 3D golden angle reconstruction and 4,000 projections, FWHM was equal to  $1.996 \pm 0.022$  pixels, whereas for the uniform distribution it was  $1.985 \pm 0.039$  pixels. With the temporal filter ( $R=3$ ,  $Q=1$ ), FWHM dropped to  $1.458 \pm 0.044$  pixels and  $1.471 \pm 0.007$  pixels, respectively. This suggests that the filtered reconstruction improved resolution. Furthermore, the 3D golden angle approach provided a slightly higher image resolution than did the uniform sample distribution for this value of undersampling factor. Decreasing the number of projections

Table 1

Point Spread Function Estimation in Pixels on a Cine Data Acquired with a Double Golden Angle Trajectory or a Standard Radial Trajectory.

| Number of Projections | Golden Angle Trajectory |                            | Standard Radial Trajectory |                            |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                       | unfiltered              | filtered ( $R=3$ , $Q=1$ ) | unfiltered                 | filtered ( $R=3$ , $Q=1$ ) |
| 1,000                 | $2.173 \pm 0.012$       | $1.497 \pm 0.035$          | $2.208 \pm 0.019$          | $1.487 \pm 0.021$          |
| 2,500                 | $2.085 \pm 0.004$       | $1.479 \pm 0.035$          | $2.065 \pm 0.062$          | $1.482 \pm 0.041$          |
| 4,000                 | $1.996 \pm 0.022$       | $1.458 \pm 0.044$          | $1.985 \pm 0.039$          | $1.471 \pm 0.007$          |

Data are listed according to the number of projections and whether a temporal filter was applied.

increased the FWHM. Nevertheless, this value were in the range of 1.48 using the temporal filter.

### Phantom imaging

Images of moving spins in a straight tube were reconstructed with 8,000 (data not shown) radial projections, 4,000 (TA=4 min 51 s) radial projections, or 1,000 (TA=1 min 13 s) radial projections without applying the temporal filter, and with 1,000 projections with the temporal filter ( $Q=1$ ,  $R=3$ ). Coronal MIP images are presented in Figure 5a, 5b, and 5c. Figure 5 (last column) presents the tube profile after signal saturation at the level of the dashed line illustrated on the image for  $t=21.94$  ms on Figure 5a. On 4,000-projection cine images, water flow through the FOV was easily visualized, and its flow rate could be accurately measured (the peak velocity was equal to 65 cm/s, corresponding to twice the mean velocity). A similar value was obtained with 8,000 radial projections. As expected, with only 1,000 projections both signal and spatial resolution were affected. Signal from the tube decreased from 10 to 4.2 with 4,000 and 1,000 projections, respectively. Once again, critical streaking artifacts were present, which pre-

vented accurate measurement of flow velocity (arrow, Fig. 5b). Reconstruction with a ( $Q=1$ ,  $R=3$ ) filter suppressed most of the streaking artifacts on 1,000-projection images (Fig. 5c). Furthermore, the tube signal profile with 1,000-projection reconstruction increased from 4.2 to 8 when the filter was applied; thus, it became similar to the profile obtained with 4,000 projections.

Moving spin volumes within the FOV were measured over time during all cine phases (data not shown). Image reconstructions combined with the temporal filter had no influence on the volume and flow rate measured with 4,000 projections. In contrast, volumes were overestimated with 1,000 projections because of the presence of streaking artifacts and the lower spatial resolution.

### In vivo experiments: carotid arteries imaging

Coronal and sagittal MIP views of time-resolved TOF images were obtained on carotid arteries in healthy mice (Supp. Fig. 1). The images shown were obtained with 4,000 projections and a reconstruction filter ( $Q=1$ ,  $R=3$ ). The high temporal and spatial resolutions made it possible to follow the blood flowing into the carotids and then into subarteries during systole.

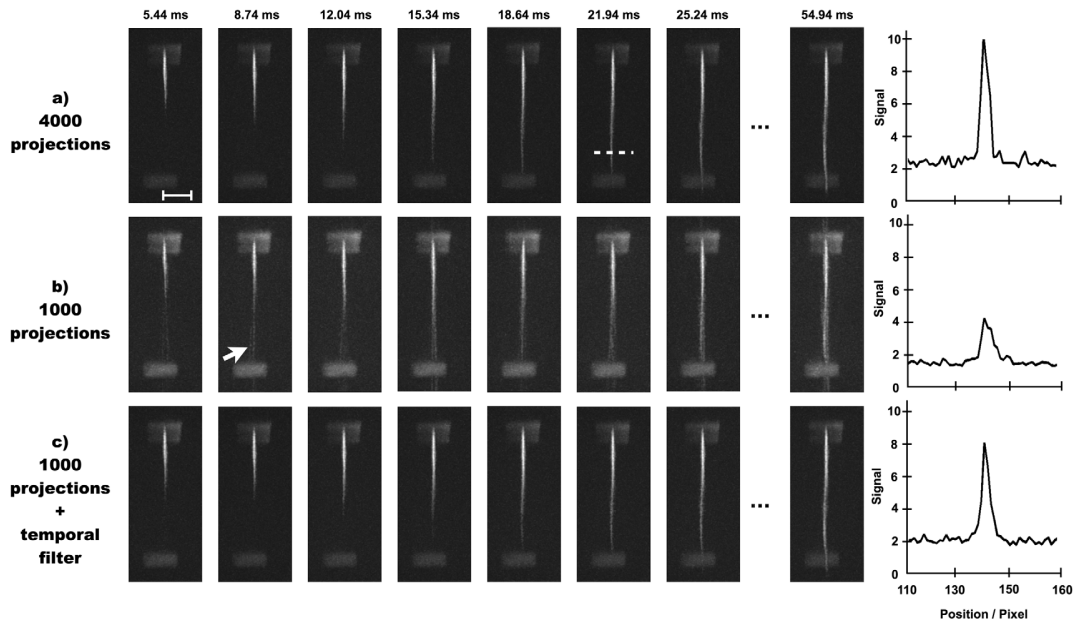
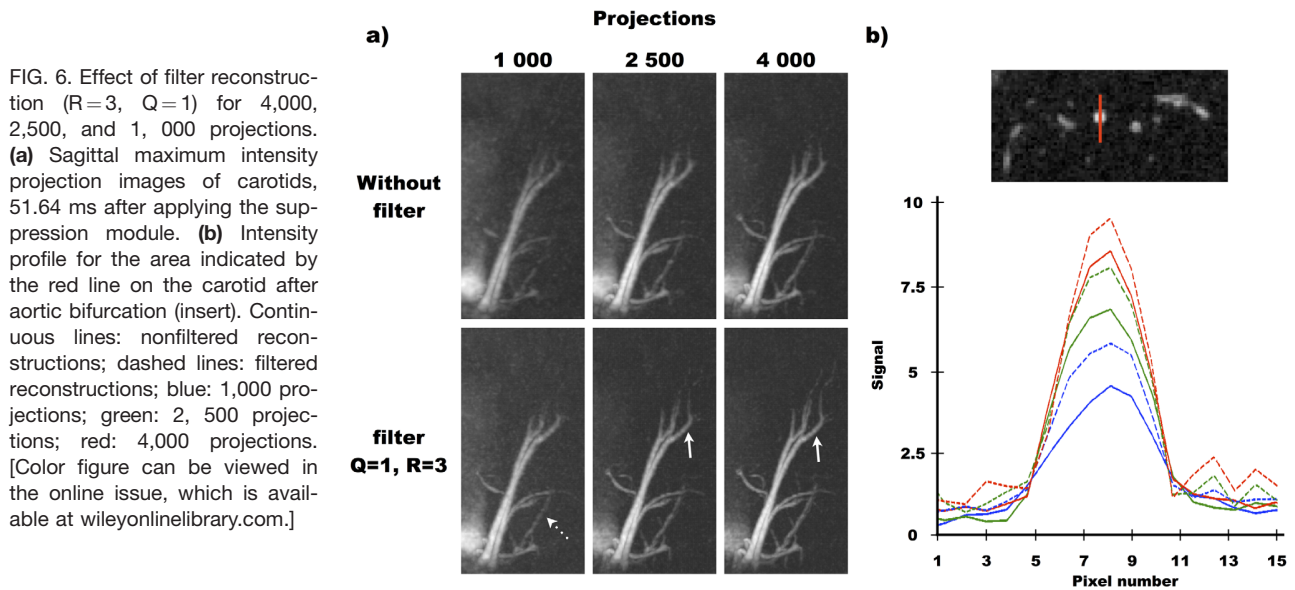


FIG. 5. Coronal maximum intensity projection of the time-resolved sequence on the flow phantom. Comparison between images acquired with (a) 4,000 or (b) 1,000 projections, and (c) 1,000 projections reconstructed after applying a filter ( $R=3$ ,  $Q=1$ ). Scale bar represents 5 mm. The intensity profile at the level of the dashed line is shown for each reconstruction in the last column.



To assess the impact of the temporal filter on image reconstruction, a vessel intensity profile was generated (Fig. 6). Compared to unfiltered images, filtered images appeared less blurry, resulting in the better detection of smaller vessels (dashed arrow, Fig. 6a). Spatial resolution was clearly enhanced when using the filter, as shown by the better delineation of the left internal and external carotids (arrow head). Filtered data from 4,000 and 2,500 projections produced images of similar quality. With only 1,000 projections and filtered reconstruction, major arteries were still well defined.

The carotid signal (Fig. 6b) was measured on images acquired with and without a filter. SNR is presented in Table 2. This data shows that the SNR increased with the number of projections used for reconstruction when no filter was applied. However, the SNR was slightly lower with filtered measurements.

Blood volumes were measured as a function of time and compared (Fig. 7). Flow rates, measured between 5 ms and 20 ms—which correspond to the systole phase—were similar for all the reconstructions. However, the flow rate was underestimated when measured on 1,000-projection unfiltered images. After 20 ms, the blood volumes were overestimated with 1,000, 1,000 + filter, and 2,500 projections compared to those measured with 2,500 + filter, 4,000, and 4,000 + filter.

Table 2  
SNR Was Measured on an Axial View of the Carotid Generated by Time-Resolved Imaging (Fig. 6)

| Number of Projections | SNR              |                            |
|-----------------------|------------------|----------------------------|
|                       | unfiltered       | filtered ( $R=3$ , $Q=1$ ) |
| 1,000                 | $31.41 \pm 2.11$ | $31.52 \pm 0.59$           |
| 2,500                 | $38.92 \pm 1.53$ | $36.42 \pm 3.03$           |
| 4,000                 | $39.35 \pm 6.01$ | $36.15 \pm 1.80$           |

Data are listed according to the number of projections and whether a temporal filter was applied.

#### *In vivo experiments: Circle of Willis imaging*

Sixteen coronal MIP cine images were extracted from the 30 images acquired for a representative healthy mouse (Fig. 8a) and compared to a mouse with a ligated left carotid (Fig. 8b). These ECG-triggered images were obtained with 2,500 projections and filter over a total acquisition time of 5 min.

The high temporal resolution of the cine images made it possible to observe filling of the Circle of Willis in both experiments. In ligated mice, as in healthy mice, the whole circle was filled. However, because only the right carotid was functional in ligated animals, it took longer to fill the entire circle. This could be observed and quantified on a color map (Suppl. Fig. 2). With this representation, blood reached the position indicated by the white arrow approximately 30 ms after volume suppression in healthy mice (Suppl. Fig. 2a) compared to almost 70 ms in the ligated mice (Suppl. Fig. 2b).

Movies of cine images are available as Suppl. Videos 1 and 2.

## DISCUSSION

This article demonstrates that single and double golden angle radial imaging approaches can be used to very efficiently compute either 3D undersampled anatomical images or time-resolved TOF angiography in mice, respectively.

A 3D radial encoding method is commonly used in dynamic contrast-enhanced (DCE) T1 imaging and in phase contrast imaging (23,26,40). However, we have found no reference to its use in classical TOF anatomical angiography in either humans or mice. In this article, a strong TOF effect was obtained with appropriate slice selection, that is, using a slice thinner than a radial FOV. As previously mentioned, radial imaging is more robust in determining motion and flow dephasing than is Cartesian imaging (data not shown). This explains how we were able to obtain a very homogeneous signal for the aortic arch despite movement due to respiration and fast,



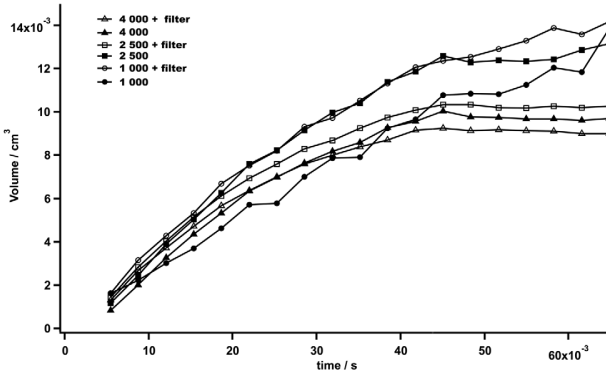


FIG. 7. Blood volume measured as a function of time after applying the suppression module to carotids from a healthy mouse. Data represented were measured with 4,000, 2,500, and 1,000 projections, with and without filter ( $R=3$ ,  $Q=1$ ) reconstruction.

turbulent blood flow. Radial imaging is also able to undersample the k-space. Indeed, in our study, acceptable image quality was obtained with only 4,000 projec-

tions, resulting in a 10-fold reduction in total acquisition time compared to our highly sampled data. The third advantage of the proposed method is due to the golden angle approach. With this strategy, an approximately uniform distribution of radial spokes can be obtained over time even with low numbers of projections. This can be very helpful when the necessary number of projections is not known in advance. Furthermore, if acquisition must be stopped before completion, a good quality image can nevertheless be reconstructed. This is not the case with conventional radial imaging using linearly ordered projections in which large areas of k-space would remain empty. Golden angle trajectories can be postprocessed using treatments such as self-gating, whereas with uniform radial trajectories removing corrupted projections can produce an empty zone within the k-space.

Thus, radial imaging using a golden angle approach can be very efficient for anatomical TOF imaging when the acquisition time needs to be limited and when motion-sensitive areas are of interest.

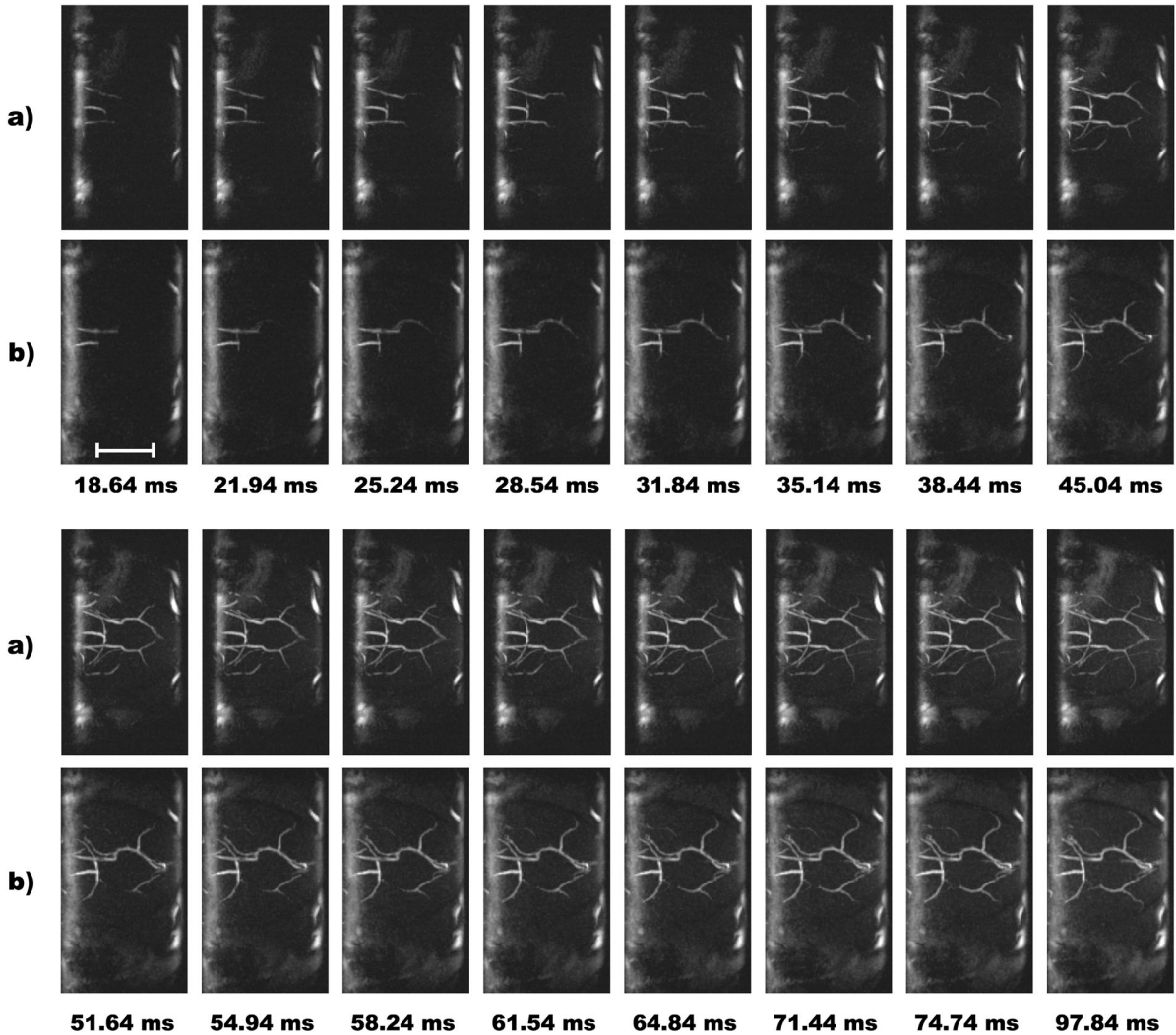


FIG. 8. Time-resolved coronal maximum intensity projection images for a healthy mouse (a) and for a mouse with a ligated carotid artery (b). Sixteen images were extracted from 30 cine images. Scale bar represents 5 mm.

This undersampled approach was then extended to time-resolved angiography to visualize blood flow with very high temporal resolution while maintaining a limited acquisition time. Our results showed that flow imaging in carotid and brain arteries with an adequate SNR could be obtained with a 3.3 ms temporal resolution. This resolution provided excellent details on the flow dynamics; it also provided accurate measurement of blood velocity thanks to the increased number of cine images that could be generated between two R-waves. The possibility of considerably reducing the total acquisition time with the radial method compared to other nonenhanced time-resolved angiography is an advantage for flow measurement. Indeed, to generate such spatial and temporal resolutions using Cartesian trajectories, at least 2 or 3 averages would be needed for SNR and sensitivity to motion reasons, which would increase the total acquisition time and decrease the effective temporal resolution. An echo planar imaging approach could be used to reduce the acquisition time with Cartesian imaging, but temporal resolution is limited due to the length of the echo train, and spatial resolution is also affected by distortion artifacts—particularly at high magnetic field. Other non-TOF-based imaging techniques are also widely used, but these are generally time-consuming. On humans, dynamic MR angiography with spin labeling techniques [Signal Targeting with Alternating Radiofrequency (STAR) (41), STAR and Flow-Independent Relaxation Enhancement (STARFIRE) (42), true fast imaging with steady-state precession -based spin tagging with alternating radiofrequency (TrueSTAR) (43)] requires two acquisitions before complex subtraction of selective and nonselective inversion recovery images can be performed. Similarly, 3D phase contrast techniques can be effectively used to visualize dynamic blood flow, but at least four acquisitions are needed (44). In addition, this technique, although useful for large human vessels, has not been extensively used on small animals.

The main novelty of this article is the use of a double golden angle approach on 3D prospective acquisition. A single golden angle approach offers high flexibility in terms of spatial and temporal resolution, but is limited to retrospective acquisition in cardiac MRI (45) and in DCE-MRI. Very recently, Koktzoglou used a golden angle ratio between cine images within each heartbeat to reconstruct an arbitrary number of cardiac phases (46) using a standard spiral distribution over successive heartbeats. This reduces the number of postprocessing techniques that can be used—and produces less usable images if acquisition is interrupted.

Here, the double golden angle approach allowed us to use an efficient temporal filter to increase the spatial resolution of cine images. This method showed a very efficient distribution of projections within and between cine phases, as well as a low sensitivity to streaking artifacts. Filter-reconstructed images allowed us to visualize vessels of less than 300- $\mu$ m diameter with only a small number of projections. To reconstruct one cine-image at a defined time, parts of six neighbor frames were added to the central frame. This corresponded to a temporal footprint of 23.1 ms. Even if this value can appear long compared to native temporal resolution, it

did not seem to alter flow measurements because similar results were produced with data obtained from a large number of projections or from a low number of filtered projections. This is because only a part of the high spatial frequencies was used to create the temporal filter and the flow rate was low compared to the temporal resolution used here. In a case of a higher velocity, the temporal footprint would certainly have to be reduced. Due to the very high flexibility of this strategy, it is possible to reconstruct different temporal resolutions and to use different types of filter after image acquisition.

The main limitation of the method presented here is that it requires thinner selective slabs than does radial FOV. This is required to obtain a sufficient TOF effect on vessels with low flow velocities. This limitation decreases the potential of undersampled strategies compared to classic Cartesian imaging. This limitation would be particularly true for human studies in which very small size slabs compared to radial FOV have to be used. Nevertheless, anisotropic FOV (47) combined with a different golden angle approach could reduce the acquisition time to compensate for this drawback. Stack-of-stars encoding with thin slice selection (48) and the same double golden angle approach can also be an alternative for human studies.

Due to its versatility, the method could be further improved. In terms of spatial resolution, more sophisticated filters could be used (49). To further decrease the total acquisition time, this method could be combined with other acceleration approaches such as parallel imaging, compressed sensing, or constrained backprojection reconstruction. Indeed, compressed sensing is particularly appropriate for use with radial golden angle trajectories because of the high incoherence in multiple directions, which makes it possible to use sparsity (50). Constrained backprojection reconstruction (51) also takes advantage of the prospective golden angle approach; the nonrepetition of trajectories between cine phases makes it possible to reconstruct high-resolution images with all the projections. This strategy, combined with the double golden angle approach, could be more efficient for blood flow-triggered imaging because the time between the end of cine projections and the next R-waves can be used to acquire more projections, yielding a higher resolution composite image.

## CONCLUSION

This study demonstrates that 3D radial TOF imaging is efficient for time-resolved blood flow imaging in small animals. This technique simultaneously provides high 3D isotropic spatial resolution and a temporal resolution of 3 ms with a good SNR, all of which are necessary for blood flow imaging. The double golden angle approach was also highly flexible. Although a constant temporal resolution was used, the method could be retrospectively adapted to reconstruct 3D prospective MRA acquisitions with any temporal and spatial resolution. This has important implications for time-resolved angiography in which flow velocities are not known before analysis, as well as for DCE cardiac cine MRI.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a public grant, Translational Research and Advanced Imaging Laboratory, which is part of the French National Research Agency's Investments for the Future Program ("NewFISP"; ANR-10-LABX-57). The authors thank Stephane Sanchez for technical assistance.

## REFERENCES

- Plump AS, Smith JD, Hayek T, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* 1992;71:343–353.
- Eskandari MK, Vijungco JD, Flores A, Borensztajn J, Shively V, Pearce WH. Enhanced abdominal aortic aneurysm in TIMP-1-deficient mice. *J Surg Res* 2005;123:289–293.
- Chalothorn D, Zhang H, Clayton JA, Thomas SA, Faber JE. Catecholamines augment collateral vessel growth and angiogenesis in hind-limb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H947–959.
- Kumar A, Lindner V. Remodeling with neointima formation in the mouse carotid artery after cessation of blood flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2238–2244.
- Jacoby C, Böring YC, Beck A, et al. Dynamic changes in murine vessel geometry assessed by high-resolution magnetic resonance angiography: a 9.4T study. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:637–645.
- Beckmann N, Stirnimann R, Bochen D. High-resolution magnetic resonance angiography of the mouse brain: application to murine focal cerebral ischemia models. *J Magn Reson* 1999;140:442–450.
- Beckmann N. High resolution magnetic resonance angiography non-invasively reveals mouse strain differences in the cerebrovascular anatomy in vivo. *Magn Reson Med* 2000;44:252–258.
- Krucker T, Schuler A, Meyer EP, Staufenbiel M, Beckmann N. Magnetic resonance angiography and vascular corrosion casting as tools in biomedical research: application to transgenic mice modeling Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2004;26:507–516.
- Lefrançois W, Thiaudière E, Ben Hassen W, Sanchez S, Franconi J, Miraux S. Fast whole-body magnetic resonance angiography in mice. *Magn Reson Med* 2011;66:32–39.
- MacIntosh BJ, Sideso E, Donahue MJ, et al. Intracranial hemodynamics is altered by carotid artery disease and after endarterectomy: a dynamic magnetic resonance angiography study. *Stroke* 2011;42(4):979–984.
- Essig M, Engenhart R, Knopp MV, et al. Cerebral arteriovenous malformations: improved nidus demarcation by means of dynamic tagging MR-angiography. *Magn Reson Imaging* 1996;14:227–233.
- Wolf RL, Wang J, Detre JA, Zager EL, Hurst RW. Arteriovenous shunt visualization in arteriovenous malformations with arterial spin-labeling MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:681–687.
- Mordini FE, Koktzoğlu I, Edelman RR. Time-resolved spin-labeled balanced steady-state free precession cineangiography for visualizing intracardiac shunt: technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med* 2012;68:1798–1806.
- Cochet H, Lefrançois W, Montaudon M, Laurent F, Pourtau L, Miraux S, Parzy E, Franconi J, Thiaudière E. Comprehensive phenotyping of salt-induced hypertensive heart disease in living mice using cardiac magnetic resonance. *Eur Radiol* 2013;23:332–338.
- De La Roque ED, Thiaudière E, Ducret T, et al. Effect of chronic hypoxia on pulmonary artery blood velocity in rats as assessed by electrocardiography-triggered three-dimensional time-resolved MR angiography. *NMR Biomed* 2011;24:225–230.
- Janiczek RL, Blackman BR, Roy RJ, Meyer CH, Acton ST, Epstein FH. Three-dimensional phase contrast angiography of the mouse aortic arch using spiral MRI. *Magn Reson Med* 2011;66:1382–1390.
- Bonnin P, Leger PL, Derouide N, et al. Impact of intracranial blood-flow redistribution on stroke size during ischemia-reperfusion in 7-day-old rats. *J Neurosci Methods* 2011;198:103–109.
- Nielsen YW, Thomsen HS. Contrast-enhanced peripheral MRA: technique and contrast agents. *Acta Radiol* 2012;53:769–777.
- Wright RC, Riederer SJ, Farzaneh F, Rossman PJ, Liu Y. Real-time MR fluoroscopic data acquisition and image reconstruction. *Magn Reson Med* 1989;12:407–415.
- Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson Med* 1996;36:345–351.
- Van Vaals JJ, Brummer ME, Dixon WT, et al. "Keyhole" method for accelerating imaging of contrast agent uptake. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:671–675.
- Grist TM, Mistretta CA, Strother CM, Turski PA. Time-resolved angiography: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:1273–1286.
- Du J, Fain SB, Korosec FR, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced carotid imaging using undersampled projection reconstruction acquisition. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1093–1099.
- Wu Y, Chang W, Johnson KM, Velikina J, Rowley H, Mistretta C, Turski P. Fast whole-brain 4D contrast-enhanced MR angiography with velocity encoding using undersampled radial acquisition and highly constrained projection reconstruction: image-quality assessment in volunteer subjects. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:E47–E50.
- Lee GR, Seiberlich N, Sunshine JL, Carroll TJ, Griswold MA. Rapid time-resolved magnetic resonance angiography via a multiecho radial trajectory and GraDeS reconstruction. *Magn Reson Med* 2013;69:346–359.
- Wu Y, Kecskemeti SR, Johnson K, et al. HYPTR TOF: time-resolved contrast-enhanced intracranial MR angiography using time-of-flight as the spatial constraint. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:719–723.
- Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:W17–W23.
- Robson PM, Dai W, Shankaranarayanan A, Rofsky NM, Alsop DC. Time-resolved vessel-selective digital subtraction MR angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling. *Radiology*. 2010; 257:507–515.
- Wu H, Block WF, Turski PA, Mistretta CA, Johnson KM. Noncontrast-enhanced three-dimensional (3D) intracranial MR angiography using pseudocontinuous arterial spin labeling and accelerated 3D radial acquisition. *Magn Reson Med* 2013;69:708–715.
- Yan L, Wang S, Zhuo Y, et al. Unenhanced dynamic MR angiography: high spatial and temporal resolution by using true FISP-based spin tagging with alternating radiofrequency. *Radiology* 2010;256:270–279.
- Miraux S, Franconi J, Thiaudière E. Blood velocity assessment using 3D bright-blood time-resolved magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 2006;56:469–473.
- Parzy E, Miraux S, Franconi J, Thiaudière E. In vivo quantification of blood velocity in mouse carotid and pulmonary arteries by ECG-triggered 3D time-resolved magnetic resonance angiography. *NMR Biomed* 2009;22:532–537.
- Cochet H, Montaudon M, Laurent F, Calmettes G, Franconi J, Miraux S, Thiaudière E, Parzy E. In vivo MR angiography and velocity measurement in mice coronary arteries at 9.4 T: assessment of coronary flow velocity reserve. *Radiology* 2010;254:441–448.
- Barger AV, Block WF, Toropov Y, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced imaging with isotropic resolution and broad coverage using an undersampled 3D projection trajectory. *Magn Reson Med* 2002;48:297–305.
- Chan RW, Ramsay EA, Cunningham CH, Plewes DB. Temporal stability of adaptive 3D radial MRI using multidimensional golden means. *Magn Reson Med* 2009;61:354–363.
- Haider CR, Hu HH, Campeau NG, Huston J 3rd, Riederer SJ. 3D high temporal and spatial resolution contrast-enhanced MR angiography of the whole brain. *Magn Reson Med* 2008;60:749–760.
- Beatty PJ, Nishimura DG, Pauly JM. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. *IEEE Trans Med Imaging* 2005;24:799–808.
- Saff EB, Kuijlaars ABJ. Distributing many points on a sphere. *Math Intell* 1997;19:5–11.
- Sallustio F, Kern R, Günther M, et al. Assessment of intracranial collateral flow by using dynamic arterial spin labeling MRA and transcranial color-coded duplex ultrasound. *Stroke* 2008;39:1894–1897.
- Hulet JP, Greiser A, Mendes JK, McGann C, Treiman G, Parker DL. Highly accelerated cardiac cine phase-contrast MRI using an undersampled radial acquisition and temporally constrained reconstruction. *J Magn Reson Imaging* 2013. doi: 10.1002/jmri.23310.
- Gai ND, Talagala SL, Butman JA. Whole-brain cerebral blood flow mapping using 3D echo planar imaging and pulsed arterial tagging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:287–295.

42. Koktzoglou I, Edelman RR. STAR and STARFIRE for flow-dependent and flow-independent noncontrast carotid angiography. *Magn Reson Med* 2009;61:117–224.
43. Yan L, Wang S, Zhuo Y, et al. Unenhanced dynamic MR angiography: high spatial and temporal resolution by using true FISP-based spin tagging with alternating radiofrequency. *Radiology* 2010;256:270–279.
44. Johnson KM, Markl M. Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med* 2010;63:349–355.
45. Hansen MS, Sørensen TS, Arai AE, Kellman P. Retrospective reconstruction of high temporal resolution cine images from real-time MRI using iterative motion correction. *Magn Reson Med* 2012;68:741–750.
46. Koktzoglou I. 4D Dark blood arterial wall magnetic resonance imaging: methodology and demonstration in the carotid arteries. *Magn Reson Med* 2013;69:956–965.
47. Larson PZ, Gurney PT, Nishimura DG. Anisotropic field-of-views in radial imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2008;27:47–57.
48. Kecskemeti S, Johnson K, Wu Y, Mistretta C, Turski P, Wieben O. High resolution three-dimensional cine phase contrast MRI of small intracranial aneurysms using a stack of stars k-space trajectory. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:518–527.
49. Lin W, Guo J, Rosen MA, Song HK. Respiratory motion-compensated radial dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI of chest and abdominal lesions. *Magn Reson Med* 2008;60:1135–1146.
50. Chan RW, Ramsay EA, Cheung EY, Plewes DB. The influence of radial undersampling schemes on compressed sensing reconstruction in breast MRI. *Magn Reson Med* 2012;67:363–377.
51. Mistretta CA, Wieben O, Velikina J, et al. Highly constrained back-projection for time-resolved MRI. *Magn Reson Med* 2006;55:30–40.





## Chapitre 4

# Développement d'une méthode d'imagerie cardio-vasculaire sang blanc 3D associant une séquence à temps d'écho ultracourt à l'injection d'un agent de contraste à base de nanoparticule de fer.

### 4.1 Contexte

L'IRM est devenue un outil de référence pour l'imagerie cardiovasculaire car elle peut permettre d'obtenir de manière non-invasive des informations anatomiques mais aussi fonctionnelles du coeur. L'imagerie cardiaque résolue dans le temps (appelée imagerie ciné) s'est donc fortement développée que ce soit chez l'homme ou le petit animal. Aujourd'hui les examens de routine sont réalisés en imagerie sang blanc 2D, multi-coupes. Cependant, ce type d'acquisition ne permet pas d'obtenir une résolution importante dans la direction de coupe. Elles peuvent sous-estimer des défauts de contraction du myocarde ou donner des informations sur la fraction d'éjection peu précises, en particulier pour des cas pathologiques entraînant des modifications de la paroi du myocarde [42]. De plus, elles nécessitent un positionnement précis des coupes d'imagerie qui peut s'avérer complexe, notamment chez le petit animal.

Le passage à l'imagerie 3D-t pour des applications cardiovasculaires a donc un intérêt considérable. Cependant, celle-ci est confrontée au faible contraste-sur-bruit entre le sang et le myocarde induit par la saturation du signal sanguin à l'intérieur des cavités cardiaques inhérente à l'utilisation des séquences traditionnelles d'imagerie cardiaque de type écho de gradient. De nouvelles stratégies ont été employées pour obtenir de meilleurs rapports signal-sur-bruit et contraste-sur-bruit. Celles-ci se basent sur l'utilisation des séquences de type "Balanced Steady-State Free Precession" (bSSFP) qui permettent d'obtenir un meilleur signal des liquides et donc du sang [43]. Cependant cette méthode est sensible aux variations locales de champ magnétique

ce qui a pour effet de créer des artefacts caractéristiques sous forme de bandes noires dans les images. Plus le volume à imager est important, comme c'est le cas en 3D, plus le nombre de bandes noires est important. Cela explique la faible utilisation de ces séquences à des champs magnétiques intenses et en particulier sur le petit animal. Des méthodes de correction de ces artefacts ont été développées [44] et appliquées à hauts champs magnétiques pour l'imagerie cardiaque [45]. Cependant, ce type de méthode requiert un temps d'acquisition quatre fois plus important [45]. Une autre approche possible est l'utilisation de séquences sang noir qui permettent d'obtenir des mesures plus précises de l'anatomie cardiaque [46]. En effet, les images sang noir ne sont pas sensibles aux artefacts de déphasage de flux qui provoquent des incertitudes sur les mesures anatomiques en particulier durant la phase systolique. Néanmoins, cela se fait au détriment du rapport signal-sur-bruit, et nécessite par ailleurs d'augmenter le temps d'acquisition des images [47].

En pratique clinique, l'injection d'agents de contraste à base de gadolinium peut être utilisée pour l'imagerie cardiaque résolue dans le temps. En revanche, cette stratégie n'est pas adaptée pour des applications précliniques. En effet le gadolinium, de par son faible poids moléculaire, diffuse facilement dans le compartiment interstitiel ce qui a pour effet de rehausser le signal dans le myocarde et donc de diminuer le contraste avec le sang.

L'utilisation d'agents de contraste à base de nanoparticules de fer (Ultra Small Particle of Iron Oxyde : USPIO) en tant qu'agent de contraste positif restreint au système vasculaire semble être une bonne alternative aux agents à base de gadolinium grâce à leurs temps de demi-vie dans le sang relativement élevés [48, 49]. Il a déjà été montré que ce type d'agent de contraste pouvait être utilisé en tant qu'agent de contraste  $T_1$  à des champs magnétiques cliniques (1,5T et 3T) pour l'imagerie de premier passage [50], pour l'imagerie vasculaire [51, 15] ainsi que pour l'imagerie cardiaque [52].

Cependant la plupart des IRM précliniques disponibles utilisent des champs magnétiques supérieurs ou égaux à 4,7T. Hors, à hauts champs magnétiques, l'effet  $T_2^*$  provoqué par les USPIOs est important alors que l'effet  $T_1$  est pratiquement stable. Cela explique pourquoi les USPIOs sont principalement utilisés en tant qu'agents de contraste négatif chez la souris, hormis quelques travaux [53, 54, 55] mais ceux-ci sont réalisés à 3T.

Afin de générer un contraste positif à hauts champs magnétiques, différentes stratégies ont été mises en oeuvre (Saturation Off-Résonance (ORS), l'imagerie de susceptibilité ou des méthodes de compensation de gradient). Toutes ces méthodes ont la même limitation, elles utilisent les perturbations du champ magnétique provoquées par les USPIOs. Or, celles-ci ne peuvent être différenciées d'autres sources de perturbation (interface air/tissus, imperfection du champ  $B_0$ , etc) qui sont plus présentes à hauts champs magnétiques et rendent donc leurs applications difficiles dans des études précliniques.

L'alternative la plus efficace pour limiter la décroissance du signal provoquée par les agents

de contraste à base de nanoparticules de fer est de réduire fortement le temps d'écho des séquences. L'utilisation de séquences à temps d'écho ultracourts (UTE) permet de s'affranchir de l'effet  $T_2$  et  $T_2^*$  des tissus [56] et d'utiliser efficacement l'effet  $T_1$  des USPIOs. Cette approche est prometteuse pour des applications *in vivo* en particulier dans le champ de l'imagerie quantitative [54, 57].

Dans ce chapitre, nous montrerons qu'en combinant l'utilisation d'une séquence 3D UTE ( $TE < 0.050$  ms) et l'injection d'USPIO il est possible d'obtenir un contraste positif quelle que soit la valeur du champ magnétique (4,7T, 7T et 9,4T) ainsi qu'avec une large gamme de concentrations d'USPIO injectés. A partir de ce principe nous montrerons qu'il est possible, grâce à un schéma d'acquisition original d'obtenir, à partir d'un même jeu de données acquis, des images 3D+temps de tout le système cardiovasculaire soit avec une forte résolution spatiale, soit une forte résolution temporelle.

## 4.2 Angiographie rehaussée par un agent de contraste à base de nanoparticules de fer

### 4.2.1 Agent de contraste

Les agents de contraste à base de particules de fer sont séparés en plusieurs catégories en fonction de leurs tailles. Les USPIOs ont une taille inférieure à 50 nm. Ils sont composés d'un noyau cristallin d'oxyde de fer entouré d'un "coating" (enrobage généralement composé de dextran) qui évite leur agrégation dans l'organisme. Les USPIOs sont généralement captés par le foie et la rate après une injection par voie intraveineuse. Une des propriétés qui est intéressante pour l'imagerie cardiaque est leur longue durée de demi-vie plasmatique (de 24 à 36 heures chez l'humain et d'environ 2 heures chez la souris).

Durant ce projet, plusieurs type d'USPIOs ont été utilisés :

1. Le Sinerem ® (Guerbet, France) : il s'agit d'un dérivé du ferumoxtran-10 possédant un petit diamètre hémodynamique (30 nm) et un long temps de rémanence vasculaire. Celui-ci est extrêmement espèce dépendant (Demi-vie plasmatique de 36 heures chez l'homme, de 6 heure chez le lapin, de 2 heures chez le rat). Le ferumoxtran-10 est complètement dégradé dans les lysosomes des macrophages en sept jours. Celui-ci a été autorisé sur le marché européen pour la détection des métastases des ganglions lymphatiques.
2. Le P904 (Guerbet, France) : il s'agit un agent de contraste prototype préclinique mis en place pour l'imagerie des macrophages, l'imagerie cellulaire ou l'angiographie. Sa demi-vie plasmatique est également espèce dépendante (Chez la souris : 60 minutes, chez le rat : 145 minutes).

### 4.2.2 Relaxivités

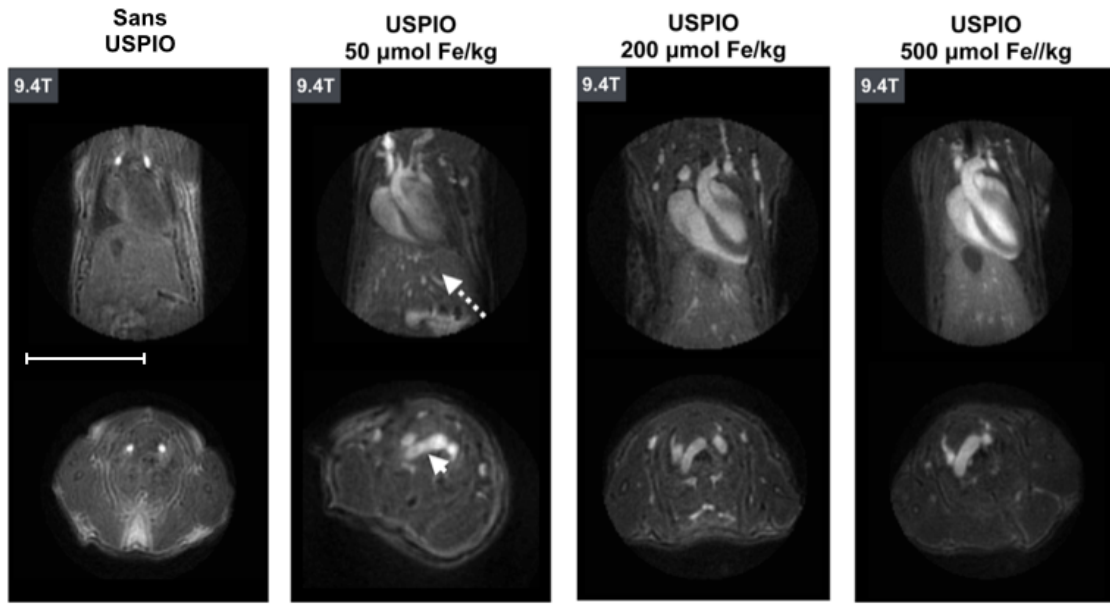
Les relaxivités  $r_1$  et  $r_2$  de ces deux agents de contraste évoluent de façon équivalente en fonction du champ magnétique. Avec l'augmentation de celui-ci, la valeur de  $r_1$  reste quasi-constant et la valeur de  $r_2$  va augmenter fortement. Les valeurs de  $r_1$  et  $r_2$  mesurées pour le Sinerem dans une solution saline sont respectivement de  $1,14 \pm 0,06 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  et  $36,46 \pm 3,03 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  à 4,7T ;  $1,13 \pm 0,09 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  et  $65,21 \pm 4,23 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  à 7T ;  $1,14 \pm 0,1 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  et  $86,23 \pm 3,81 \text{ mM}^{-1}.\text{sec}^{-1}$  à 9,4T

Les résultats présentés dans la suite du chapitre ont été obtenus avec l'injection du Sinerem mais des résultats équivalents ont aussi été obtenus avec le P904 sa relaxivité étant proche de celle du Sinerem.

### 4.2.3 Contraste positif en fonction du champ magnétique et de la concentration

Pour évaluer l'effet de l'agent de contraste sur les images, une séquence 3D UTE ( $TE = 0,031 \text{ ms}$ ) a été utilisée sur des souris injectées avec 3 valeurs de concentrations de Sinerem (100, 200 et 500  $\mu\text{mol}$  de fer/kg) pour obtenir des images sur une zone allant du foie au cou ainsi que sur des souris avant injection. Ces valeurs de concentrations ont été choisies car elles correspondent à une gamme de concentration allant des valeurs utilisées pour l'injection chez l'humain aux valeurs de concentration utilisées pour le ciblage cellulaire. Les paramètres des séquences ont été fixés pour obtenir une résolution de  $(234 \mu\text{m})^3$  isotropique et pour un temps d'acquisition de 3 min 51 sec.

Des images, sans synchronisation cardiaque ni respiratoire, pré et post-injection obtenues à 9,4 T sont montrées dans la figure 4.1. Avant l'injection de l'agent de contraste, les vaisseaux sanguins et le sang dans les cavités du coeur ne sont pas facilement identifiables par rapport aux tissus adjacents.

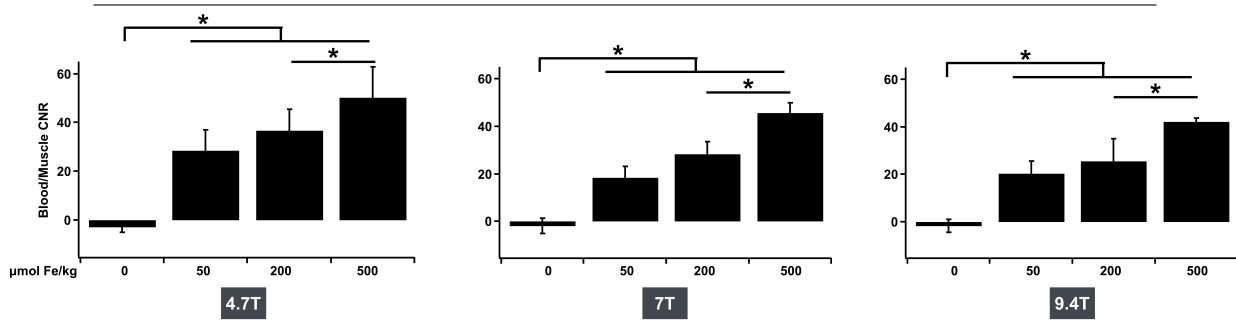


**FIGURE 4.1:** *Images obtenues avec une séquence UTE en fonction de la concentration d'USPIO injecté. Images obtenues sur le coeur et le foie de souris avec une séquence 3D UTE à 9,4T. Les images ont été obtenues avant et après injection d'agents de contraste à différentes concentrations (100, 200 et 500  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ), sans synchronisation cardiaque ou respiratoire. La barre d'échelle représente 15 mm.*

Après l'injection de l'agent de contraste, le sang dans les vaisseaux est visible avec la séquence UTE avec un signal intense et ce, quelle que soit la dose injectée. Ce signal est très homogène même dans les zones avec de fortes turbulences comme la crosse aortique indiquée par la flèche blanche ou dans les vaisseaux avec un faible débit comme les veines jugulaires. Peu d'artefacts de flux ou de mouvement sont observés ce qui s'explique par la trajectoire radiale (voir la section 2.2.5.3) ainsi que par le faible TE et l'absence de déphasage des spins par les gradients avant la lecture du signal.

Des observations similaires ont été faites à 4,7 et 7T. Des valeurs de contraste-sur-bruit ont été mesurées entre le sang (dans la crosse aortique et les veines jugulaires) et les muscles et sont répertoriées dans la figure 4.2. On observe avec la séquence UTE un contraste-sur-bruit d'environ -2 avant injection et une augmentation importante de celui-ci après injection permettant d'obtenir des valeurs toujours supérieures à 18. Cette augmentation est fonction de la dose injectée et la plus forte concentration permet d'obtenir un contraste-sur-bruit supérieur à 40. Cette observation s'explique par le fait que la séquence UTE est peu impactée par l'augmentation du  $T_2^*$  grâce à son TE ultracourt, au contraire son signal augmente grâce à l'effet  $T_1$  des USPIOs. Le deuxième point à noter est que le signal diminue aussi avec l'augmentation du champ magnétique pour chaque concentration, cela peut s'expliquer par l'augmentation des

valeurs de relaxivité  $r_2^*$ . Cependant cette diminution est très faible et n'est pas significative sur nos mesures.



**FIGURE 4.2: Quantification du rapport contraste-sur-bruit.** Mesure du rapport contraste-sur-bruit entre la crosse aortique et le muscle obtenu avec une séquence UTE avant et après injection d'USPIO à 4,7 T, 7 T et 9,4 T et pour différentes concentrations injectées (100, 200 et 500  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ). Les valeurs de  $p$  inférieures à 0,05 sont indiquées par des astérisques.

Il est à noter que pour la plus faible concentration de Sinerem injectée (50  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ), le contraste varie au cours des expériences : celui-ci a tendance à diminuer d'environ 30 % au bout d'une heure. Au contraire, les mesures de contraste-sur-bruit restent stables pendant cette période avec les deux concentrations supérieures.

Tous ces points font de la méthode d'imagerie combinant l'injection d'USPIO et l'utilisation d'une séquence UTE une stratégie envisageable pour l'angiographie 3D et en particulier l'imagerie cardiaque.

### 4.3 Angiographie cardiaque 3D résolue dans le temps

Au vu du très bon signal obtenu sur les images précédentes, il a donc été envisageable de développer une séquence 3D résolue dans le temps. Cependant l'application de la méthode ciné à la séquence UTE nécessite trop de temps d'acquisition si l'on souhaite obtenir des images respectant le critère de Nyquist. Par exemple, pour des images avec une matrice  $(128)^3$ , il serait nécessaire de recueillir 102943 projections (qui sont des rayons dans le cas des séquences UTE) ce qui correspondrait à un temps d'acquisition de 257 minutes chez une souris anesthésiée avec un rythme cardiaque à 450 battements par minute. Il est possible de sous-échantillonner l'acquisition d'un facteur 2 en impactant peu la résolution mais cela n'apparaît pas suffisant. Un des avantages des séquences UTE est qu'elles possèdent un faible TR. Il est donc possible de recueillir de nombreux signaux IRM (au moins 40) entre deux battements de coeur. Des signaux peuvent être regroupés pour diminuer le temps d'acquisition mais en limitant le nombre d'images résolues dans le temps qui seront reconstruites. Cependant, cette méthode nécessite

de modifier la séquence pour que les signaux recueillis successivement ne suivent pas les mêmes trajectoires.

### 4.3.1 Séquence

Une séquence UTE a donc été développée permettant d'obtenir un nombre d'images ciné (NCine) dont un nombre de signaux IRM recueillis successivement, noté NRegroup, seront regroupés pour reconstruire une image ciné. Dans les expériences chez la souris les paramètres ont généralement été fixés à NCine = 10 et NRegroup = 4. Cela correspond donc à une acquisition de  $10 \times 4 = 40$  signaux de décroissance de précession libre (FIDs) à recueillir entre deux battements. Ces paramètres peuvent être adaptés en fonction du rythme cardiaque de l'animal ainsi que du TR de la séquence. Par exemple, avec des TRs de 2 ms pour une souris présentant un intervalle de 140 ms entre deux ondes R de l'ECG, il est donc théoriquement possible de recueillir 70 signaux et de les regrouper par groupe de 7 pour reconstruire 10 images ciné et accélérer la séquence d'un facteur 7.

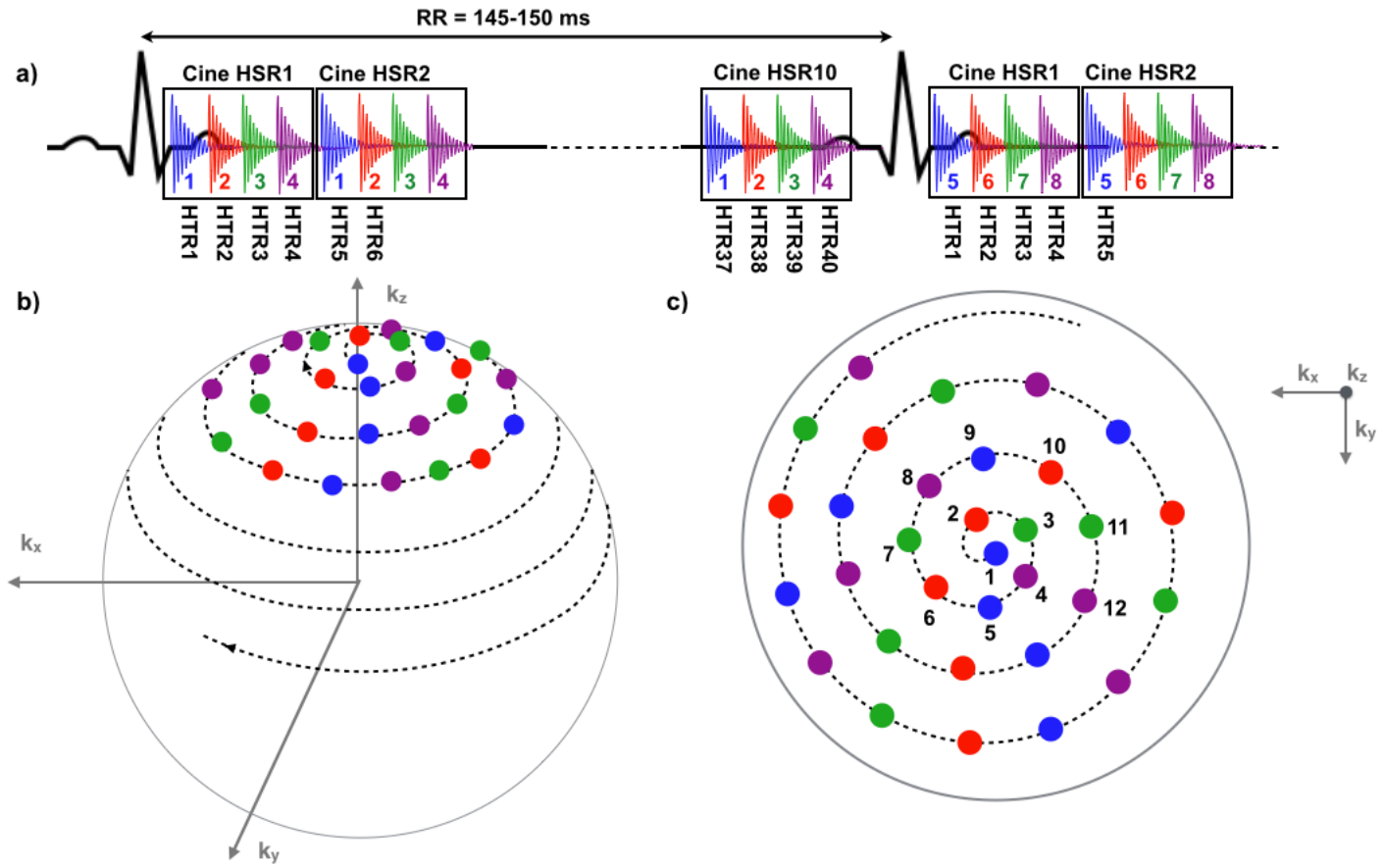
La séquence développée est présentée dans la figure 4.3 avec pour paramètres NCine = 10 et NRegroup = 4. Les différentes projections radiales sont acquises en partant d'une première projection verticale orientée selon z puis s'écartent progressivement de z en tournant autour de ce dernier décrivant ainsi une spirale sur le pourtour de l'espace de Fourier (sphérique) [58]. La position des projections est définie par :

$$\begin{aligned}
 & \text{Pour } 1 \leq k \leq NPro : \\
 & h_k = -1 + \frac{2(k-1)}{NPro-1} \\
 & \Theta_k = \arccos(h_k)
 \end{aligned}
 \tag{Eq. 4.1}$$

$$\begin{aligned}
 & \Phi_1 = \Phi_N = 0 \\
 & \text{pour } 2 \leq k \leq N-1 \\
 & \Phi_k = \left( \Phi_{k-1} + \frac{3,6}{\sqrt{NPro \times (1 - h_k^2)}} \right) \text{mod}(2\pi)
 \end{aligned}$$

où NPro correspond au nombre de projections choisi pour parcourir un espace de Fourier complet. La méthode de répartition des trajectoires permet de les répartir de manière uniforme dans une sphère et ce quel que soit le nombre NPro défini. Cependant dans le cadre de cette séquence, NPro doit être un multiple de NRegroup pour regrouper les projections ensembles afin de former une image.

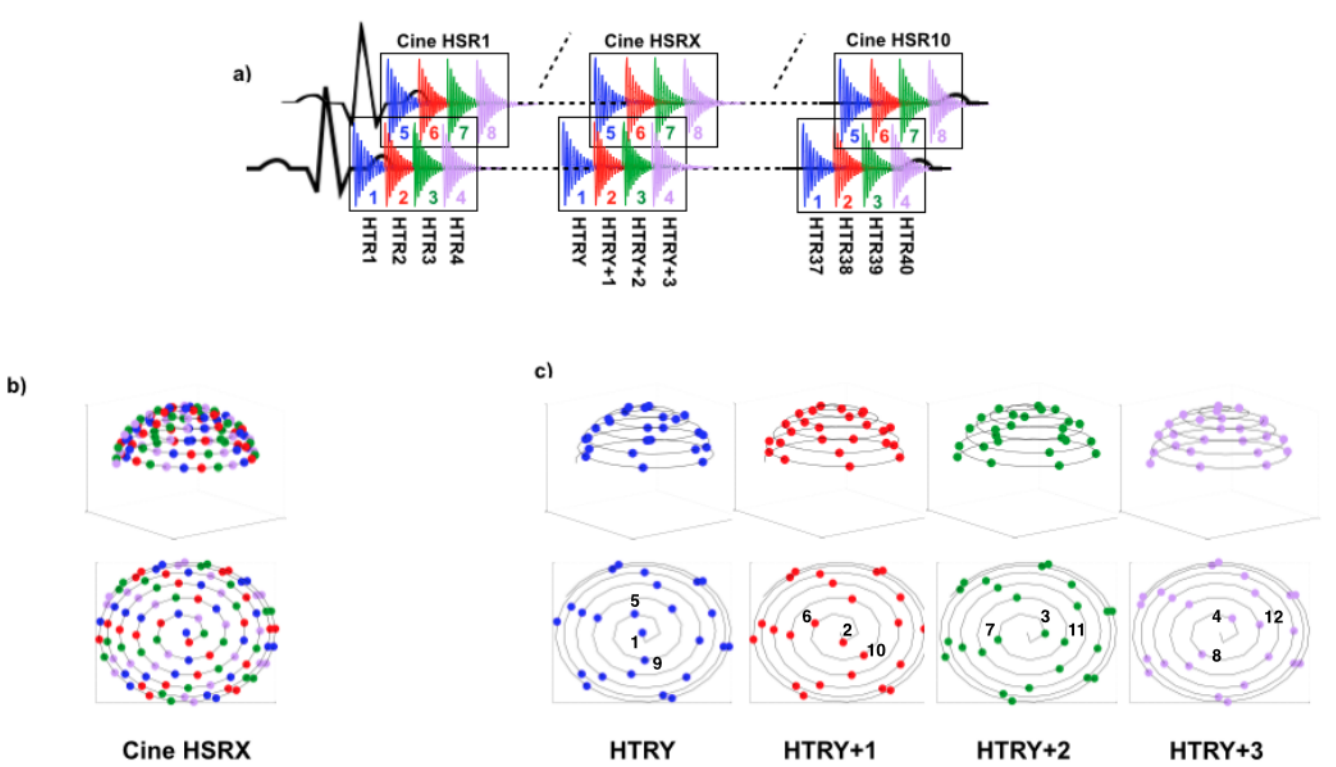




**FIGURE 4.3:** Schéma d'acquisition de la séquence 3D UTE synchronisée sur le rythme cardiaque. La séquence est représentée avec  $NCine = 10$  et  $NRegroup = 4$ . a) Représentation des projections recueillies selon une trajectoire indiquée par le nombre en couleur et servant à remplir des espaces de Fourier indiqués par le terme HTR ou HSR. Les espaces de Fourier HSR correspondent à une reconstruction avec une forte résolution spatiale alors que les espaces de Fourier HTR correspondent à une reconstruction avec une forte résolution temporelle. Les trajectoires sont représentées sur des espaces de Fourier en vue 3D (b) et une vue selon l'axe  $k_x - k_y$  (c).

Les  $NRegroup = 4$  premières projections sont recueillies selon des trajectoires différentes avec dans l'ordre les (n° 1, 2, 3 et 4) comme montré sur la figure 4.3.c. Ce schéma d'acquisition de trajectoires est répété  $NCine = 10$  fois jusqu'au prochain battement de coeur où les 4 trajectoires suivantes (n° 5, 6, 7 et 8) sont alors acquises,  $NCine$  fois, avant de passer aux suivantes, etc.

## 4.3.2 Reconstruction



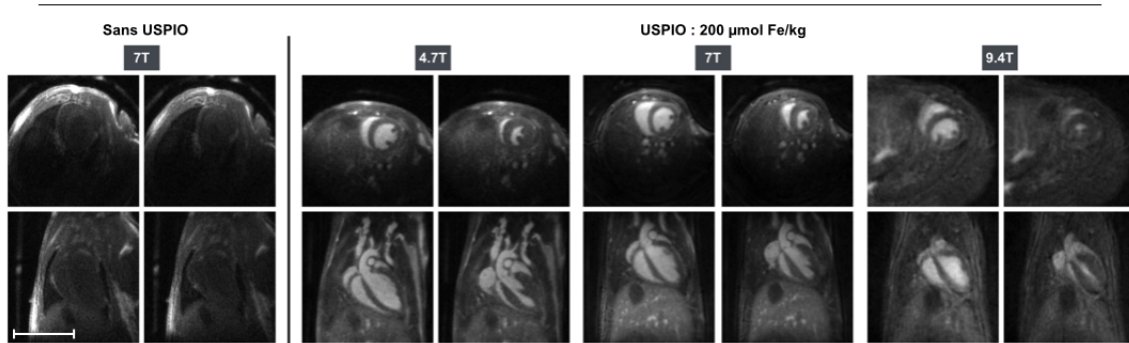
**FIGURE 4.4:** *Combinaison et reconstruction des données.* Représentation des projections utilisées pour reconstruire les jeux de données a) haute résolution spatiale et b) haute résolution temporelle.

Ce schéma d'acquisition permet de reconstruire à partir d'un même jeu de données acquis deux types d'images : NCine images avec une forte résolution spatiale (HSR : High Spatial Resolution) ou NCine  $\times$  NRegroup images avec une forte résolution temporelle (HTR : High Temporal Resolution). Pour reconstruire les images avec la forte résolution spatiale il faut utiliser toutes les projections recueillies durant la phase Cine HSRX (1245-5678-...) comme indiqué sur la figure 4.4.a et b. L'espace de Fourier reconstruit est donc échantillonné avec NPro projections. Pour les images avec une forte résolution temporelle, il faut séparer les projections recueillies dans chaque cine HSRX en 4 sous-parties correspondant aux couleurs des projections (voir figure 4.4.a et c) que l'on reconstruira pour obtenir des images avec une résolution temporelle plus importante (NRegroup fois plus grande). Les images reconstruites auront donc une plus faible résolution spatiale car le nombre de projections utilisées par images ciné sera NRegroup fois plus faible mais les projections seront réparties de manière pratiquement uniforme grâce à la trajectoire utilisée.

### 4.3.3 Imagerie cardiovasculaire résolue dans le temps

#### 4.3.3.1 Acquisitions à 4,7T, 7T et 9,4T

Des images 3D résolues dans le temps ont été recueillies avec une résolution de  $156\ \mu\text{m}$  isotrope pour les 3 champs magnétiques disponibles. La concentration intermédiaire de  $200\ \mu\text{mol}$  de Fe/kg a été injectée pour obtenir les images de la figure 4.5 mais des résultats similaires ont été observés avec la plus forte concentration. Ces images ont été obtenues avec pour paramètres : NCine = 10; NRegroup = 4; NPro = 18144; ce qui correspond à un temps d'acquisition d'environ 12 minutes.



**FIGURE 4.5:** *Images résolues dans le temps à plusieurs champs magnétiques. Images 3D obtenues sur un coeur de souris avec une résolution de  $156\ \mu\text{m}$  isotrope à différents champs magnétiques avant et après l'injection d'USPIO à  $200\ \mu\text{mol}$  de Fe/kg. 10 images ont été reconstruites par cycle cardiaque, des images à la fin de la diastole (gauche) et de systole (droite) sont montrées dans deux orientations (En haut : petit axe ; en bas : grand axe).*

---

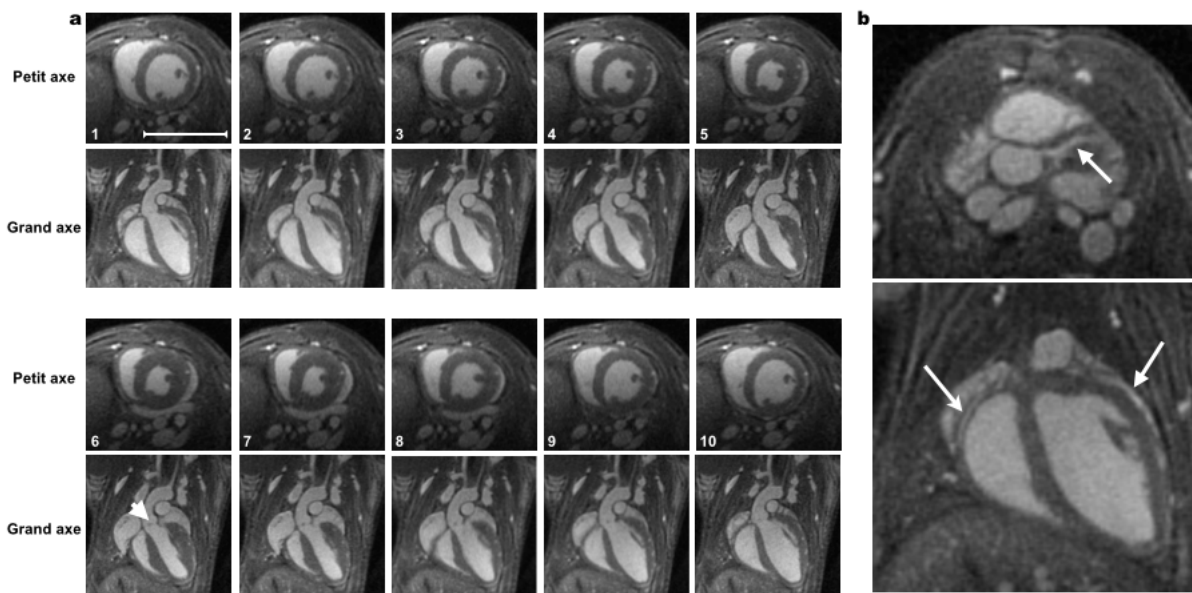
Des mesures de signal-sur-bruit et contraste-sur-bruit ont été effectuées dans le sang et le myocarde. Le contraste-sur-bruit obtenu avant injection est d'environ -3. Après injection et quel que soit le champ magnétique, un contraste positif est obtenu entre le sang et la paroi du myocarde tout au long du cycle cardiaque (voir les mesures figure 4.6). Le signal obtenu est très homogène dans les vaisseaux sanguins mais aussi dans les cavités du coeur : le signal mesuré sur les expériences à 7T montre que la déviation standard du signal-sur-bruit mesuré dans le sang des ventricules et la crosse aortique a une valeur comprise entre 1,42 et 2,2 pour un signal-sur-bruit de 70. La qualité des images obtenues à 4,7T et 7T est équivalente. Par contre à 9,4T les mesures de signal-sur-bruit/contraste-sur-bruit sont plus faibles ce qui s'explique par l'utilisation d'une antenne volumique de moins bonne qualité que les antennes surfaciques à 4 éléments utilisées à 4,7 et 7T.

| Contraste-sur-bruit<br>(ventricule gauche -<br>myocarde gauche) |                                 | Fin de<br>systole | Fin de<br>diastole |
|---|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| UTE 4.7 T   | <i>Sans USPIO</i>               | $-2.6 \pm 0.6$    | $-4.0 \pm 0.9$     |
|   | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $31.4 \pm 3.8$    | $30.2 \pm 2.2$     |
| UTE 7 T   | <i>Sans USPIO</i>               | $-2.5 \pm 0.7$    | $-3.9 \pm 0.6$     |
|   | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $33.2 \pm 4.2$    | $29.2 \pm 2.5$     |
| UTE 9.4 T   | <i>Sans USPIO</i>               | $-2.1 \pm 0.5$    | $-3.9 \pm 0.9$     |
|   | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $16.3 \pm 5.8$    | $15.2 \pm 3.2$     |

**FIGURE 4.6:** *Tableau des mesures de contraste-sur-bruit.* Mesures du contraste-sur-bruit entre le sang dans les ventricules et la paroi du myocarde sur des images obtenues avec la séquence UTE avec une résolution de 156  $\mu\text{m}$  isotrope à différents champs magnétiques avant et après l'injection d'USPIO à 200  $\mu\text{mol de Fe/kg}$ .

#### 4.3.3.2 Acquisitions haute résolution spatiale et temporelle.

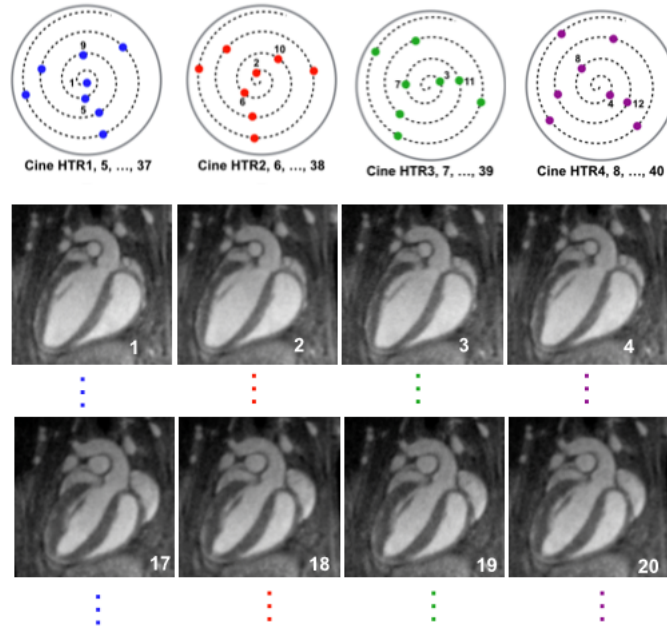
Des images ont été acquises avec une forte résolution (104  $\mu\text{m}$  isotrope) à 7T (figure 4.7). Ces images ont été obtenues avec pour paramètres : NCine = 10 ; NRegroup = 4 ; NPro = 52540 ; ce qui correspond à un temps d'acquisition d'environ 35 minutes. La concentration de l'agent de contraste injecté (200  $\mu\text{mol de Fe/kg}$ ) permet d'obtenir un très bon rapport signal-sur-bruit dans le sang ( $40,2 \pm 2,3$ ) et un bon contraste-sur-bruit entre le sang et le myocarde ( $15,8 \pm 2,0$ ) durant la durée de l'expérience. Cette forte résolution nous permet d'obtenir des mesures de volumétrie précises qui sont en accord avec celles décrites dans la littérature. De plus, elle permet de parfaitement visualiser la déformation de la crosse aortique au cours du cycle cardiaque, de distinguer les valves aortiques (Petite flèche, figure 4.7.a) et de suivre le mouvement des artères coronaires droite et gauche (flèches figure 4.7.b).



**FIGURE 4.7: Images haute résolution spatiale.** a) Images 3D résolues dans le temps au cours du cycle cardiaque (1 image/14 ms), obtenues à 7T avec une résolution isotrope de  $104\ \mu\text{m}$  après l'injection d'USPIO à  $200\ \mu\text{mol}$  de Fe/kg. Le petit axe est représenté dans la rangée du haut et le grand axe dans la rangée du dessous. La flèche (image 6) indique la valve aortique. b) Images extraites du volume 3D permettant de visualiser les artères coronaires. La barre d'échelle correspond à 1 cm.

A partir du même jeu de données il est aussi possible de reconstruire des images avec une forte résolution temporelle (figure 4.8). Celles-ci permettent de visualiser la déformation du myocarde au cours du cycle cardiaque ce qui peut permettre d'étudier des modèles de trouble de la conduction qui induiront un délai dans la contraction.

Les vidéos des différentes images obtenues sont disponibles sur <http://www.jcmr-online.com/content/17/1/53/additional>.



**FIGURE 4.8:** *Images haute résolution temporelle. Images 3D résolues dans le temps avec une forte résolution temporelle de 3,5 ms.*

## 4.4 Discussion

Malgré ses nombreux avantages en terme de résolution spatiale, l'imagerie 3D n'est pas la méthode de référence pour étudier le coeur chez le petit animal. En effet, la principale limitation est le temps d'acquisition élevé pour générer ces images, lié à un contraste faible entre le sang et le myocarde. Dans cette optique, une nouvelle méthode d'imagerie cardiaque a été proposée au cours de cette thèse. Elle permet d'obtenir un rapport signal-sur-bruit important ainsi qu'un contraste élevé entre le sang et le myocarde. Ainsi, des images avec des résolutions spatiale et temporelle inégalées ont pu être générées dans un temps d'acquisition de l'ordre de 30 minutes. Le contraste et les résolutions obtenus grâce à cette stratégie sont supérieurs à ceux qui sont décrits dans la littérature en imagerie 4D chez la souris que ce soit en : temps-de-vol [59], avec l'injection de liposomes remplis de gadolinium [60, 61] ou par imagerie sang noir [47].

Pour obtenir un contraste sang blanc en imagerie 3D, le choix s'est porté vers l'utilisation d'agents de contraste à base de nanoparticules de fer. Ils permettent grâce à leur effet  $T_1$  de rehausser le signal du sang et grâce à leur longue rémanence vasculaire de générer cet effet pendant une période supérieure à 1 heure. Une alternative possible est l'utilisation d'agents de contraste restreints au domaine vasculaire comme des liposomes chargés au gadolinium [62] mais ces agents n'ont pour le moment pas été approuvés pour des utilisations cliniques et leur innocuité à long terme n'ont pour le moment pas été validées. Au contraire, de nombreux

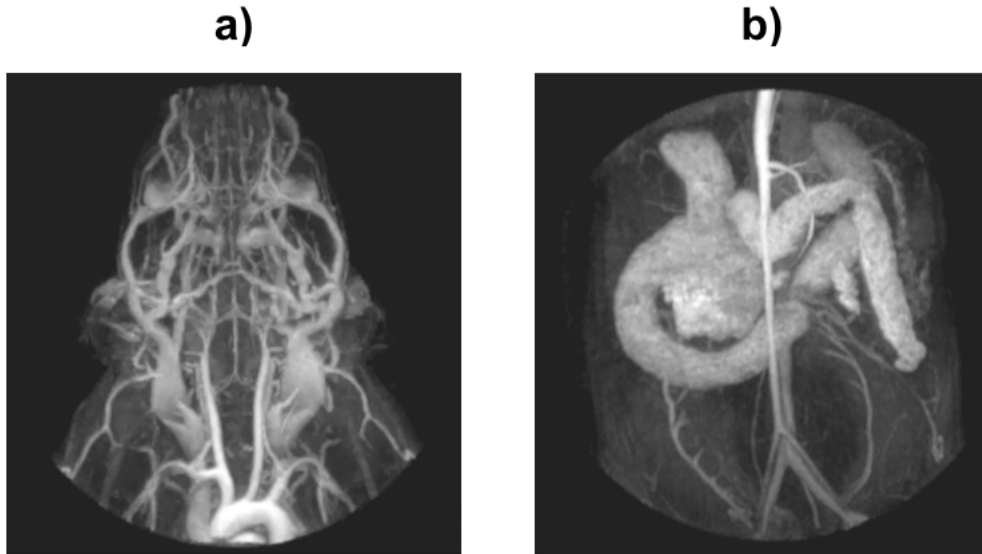


agents à base de nanoparticules de fer ont déjà été validés pour des injections intraveineuses chez l'humain comme le Sinerem. Leur faible toxicité aux concentrations injectées et dans le cas d'une injection lente est donc un avantage pour des études longitudinales chez le petit animal. Récemment, le ferumoxytol a gagné en intérêt pour des pratiques en IRM clinique [63] étant donné son autorisation d'utilisation sur le marché des Etats-Unis en tant que complément de fer administré par voie intraveineuse pour des patients avec des anémies provoquées par des maladies chroniques des reins. De plus, celui-ci dispose d'une forte relaxivité ( $r_1 = 2mM^{-1}s^{-1}$ ) à 7T [57] combiné à une demi-vie plasmatique importante (14-15h) ce qui en fait un agent de contraste extrêmement intéressant pour les IRMs à hauts champs magnétiques.

Jusqu'à maintenant, les USPIOs n'avaient jamais été utilisés à hauts champs magnétiques pour de l'angiographie sang blanc car le gain en signal devient de plus en plus faible avec l'augmentation du champ magnétique en utilisant les séquences cartésiennes. De plus, le choix de la dose devenait un problème car la gamme de concentration permettant de ne pas détériorer le signal est aussi de plus en plus restreinte. La solution développée dans ce travail a été l'utilisation d'une séquence radiale à temps d'écho ultracourt qui a permis de négliger l'effet de susceptibilité des nanoparticules. Grâce à cette séquence on observe, *in vivo*, une augmentation du signal en fonction de la concentration injectée d'agent de contraste et ce quel que soit le champ magnétique.

Cette méthode a été utilisée pour de l'imagerie 3D anatomique résolue dans le temps sur le coeur de souris. Toutes les images montrent une très bonne homogénéité du signal sanguin. Ainsi, très peu, voire aucun artefact de mouvement ou de flux n'a été observé contrairement aux acquisitions classiques cartésiennes. Ceci est dû à l'aspect radial de la trajectoire UTE mais aussi à l'absence de gradient observé par les spins avant la lecture du signal. Cela permet une mesure extrêmement précise du volume des ventricules contrairement aux séquences d'imagerie sang blanc conventionnelles. Ces dernières peuvent en effet souffrir d'absence de signal sanguin due au déphasage des spins circulants, particulièrement durant les phases systoliques du coeur.

Le schéma d'acquisition original développé dans ce projet permet, à partir d'un même jeu de données, de reconstruire des images ayant une forte résolution spatiale et des images ayant une forte résolution temporelle. Pour ces dernières, il est possible d'obtenir des informations fonctionnelles très précises sur la contraction du myocarde, mais néanmoins au prix d'une plus faible résolution spatiale provoquée par le sous-échantillonnage des images. Cette méthode d'angiographie est aussi particulièrement adaptée à l'imagerie de grands champs de vue situés au niveau du cerveau ou de l'abdomen (figure 4.9) où les vitesses faibles des flux limitent l'utilisation de séquence temps-de-vol. De plus, l'imagerie de la zone abdominale peut être particulièrement compliquée à cause de la respiration de l'animal ce qui renforce l'utilité de la séquence UTE grâce à sa robustesse au mouvement.



**FIGURE 4.9:** *Images anatomiques 3D d'une souris sur différentes zones. a) Image réalisée en aval de la crosse aortique ; b) image réalisée au niveau abdominal.*

La principale limitation de cette méthode d'acquisition est le fait que ce soit une séquence synchronisée sur le rythme cardiaque. La détection des pics ECG ne pose pas dans ce cas de problème car il y a très peu de changement des gradients d'imagerie, par contre, il est nécessaire de stabiliser le rythme cardiaque de l'animal pendant une durée élevée pour obtenir une image de bonne qualité. Cela peut être un problème pour les séquences permettant d'obtenir des images avec une très forte résolution spatiale car celles-ci peuvent durer plus de 35 minutes. Une solution est d'accélérer la séquence pour réduire la probabilité d'avoir des changements de rythme cardiaque importants. Les méthodes d'imagerie parallèle sont difficilement utilisables en pratique préclinique au vue du faible nombre de canaux des antennes, mais il a précédemment été montré que les séquences radiales sont favorables aux algorithmes de reconstruction de type "compressed sensing". Ceci est une piste à explorer pour réduire les temps d'acquisitions [64].

Cette méthode est *a priori* transposable chez l'homme bien qu'il soit nécessaire de l'adapter à d'autres contraintes. En effet, la séquence est ici seulement synchronisée sur le rythme cardiaque. Hors, chez l'humain, les mouvements respiratoires sont bien plus amples et doivent être corrigés. Un deuxième point important est que la dose utilisée dans cette étude est supérieure à celle généralement injectée chez l'humain. En l'absence d'informations supplémentaires, il n'est pas possible aujourd'hui d'utiliser de telles concentrations chez le patient. Cependant, des doses entre 50 et 100  $\mu\text{mol}$  de Fe/kg combinées à la séquence 3D UTE devraient tout de même permettre d'obtenir, particulièrement à des champs  $\leq$  à 3T, des images du système vasculaire chez l'humain avec des résolutions temporelles et spatiales supérieures à celles obtenues pour le moment en pratique clinique. Le dernier point problématique à étudier est le



temps d'acquisition important de cette séquence supérieur à 30 minutes, qui sera augmenté dans le cas d'une correction de la respiration. Celui-ci pourra être réduit grâce au facteur d'accélération important pouvant être obtenu en imagerie parallèle. De plus, grâce aux TR particulièrement courts pouvant être utilisés pour cette séquence, il est possible d'associer les projections proches temporellement dans la même image ciné et ainsi accélérer l'acquisition [65]. Enfin, il peut être envisager, à la fois en préclinique et en clinique, de développer les techniques d'auto-synchronisation permettant de s'affranchir de l'utilisation de capteurs ECG et de choisir *a posteriori* la résolution temporelle des images. Ces techniques sont tout à fait compatibles avec les méthodes d'encodage radial.

TECHNICAL NOTES

Open Access



# Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T

Aurélien J. Trotier, William Lefrançois, Kris Van Renterghem, Jean-michel Franconi, Eric Thiaudière and Sylvain Miraux\*

## Abstract

**Background:** To show that 3D sequences with ultra-short echo times (UTES) can generate a positive contrast whatever the magnetic field (4.7, 7 or 9.4 T) and whatever Ultra Small Particles of Iron Oxide (USPIO) concentration injected and to use it for 3D time-resolved imaging of the murine cardiovascular system with high spatial and temporal resolutions.

**Methods:** Three different concentrations (50, 200 and 500  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ) of USPIO were injected in mice and static images of the middle part of the animals were acquired at 4.7, 7 and 9.4 T pre and post-contrast with UTE (TE/TR = 0.05/4.5 ms) sequences. Signal-to-Noise Ratio (SNR) and Contrast-to-Noise Ratio (CNR) of blood and static tissues were evaluated before and after contrast agent injection. 3D-cine images (TE/TR = 0.05/3.5 ms, scan time < 12 min) at 156  $\mu\text{m}$  isotropic resolution of the mouse cardiopulmonary system were acquired prospectively with the UTE sequence for the three magnetic fields and with an USPIO dose of 200  $\mu\text{mol Fe/kg}$ . SNR, CNR and signal homogeneity of blood were measured. High spatial (104  $\mu\text{m}$ ) or temporal (3.5 ms) resolution 3D-cine imaging (scan time < 35 min) isotropic resolution were also performed at 7 T with a new sequence encoding scheme.

**Results:** UTE imaging generated positive contrast and higher SNR and CNR whatever the magnetic field and the USPIO concentration used compared to pre-contrast images. Time-resolved 3D acquisition enables high blood SNR ( $66.6 \pm 4.5$  at 7 T) and CNR ( $33.2 \pm 4.2$  at 7 T) without flow or motion artefact. Coronary arteries and aortic valve were visible on images acquired at 104  $\mu\text{m}$  resolution.

**Conclusions:** We have demonstrated that by combining the injection of iron nanoparticles with 3D-cine UTE sequences, it was possible to generate a strong positive contrast between blood and surrounding tissues. These properties were exploited to produce images of the cardiovascular system in small animals at high magnetic fields with a high spatial and temporal resolution. This approach might be useful to measure the functional cardiac parameters or to assess anatomical modifications to the blood vessels in cardio-vascular disease models.

**Keywords:** UTE (Ultra-short Echo Time), Iron based nanoparticles, Positive contrast, Cine 3D, Mouse models, Cardio-vascular

\* Correspondence: [miraux@rmsb.u-bordeaux2.fr](mailto:miraux@rmsb.u-bordeaux2.fr)  
Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536  
CNRS/Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, Cedex 33076 Bordeaux,  
France

## Background

In clinical practice, magnetic resonance angiography (MRA) enhanced by a gadolinium-based contrast agent is the gold standard for many applications [1–3] (MRA of the lower limbs, supra-aortic MRA, dynamic MRA, etc.).

However, the use of this type of contrast agent has two major disadvantages: 1) intra-venous injection entails a risk for the patient to develop nephrogenic systemic fibrosis [4]; 2) first pass extraction and rapid redistribution into the extracellular space limits the time-window of imaging enhanced vasculature [5]. One way to overcome this limitation is to use contrast agents with higher blood half-life. Some gadolinium-based contrast agents have been developed and validated in pre-clinical models [6].

The use of ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs) can also appear as a good alternative [7, 8]. In patients, numerous studies at 1.5 T described the use of USPIO-based contrast agents for contrast-enhanced angiography [5, 9] and coronary MR angiography [10]. Similar positive contrast was also obtained at low field strength (0.5 T) [11]. Recently, ferumoxytol was used at 3 T for contrast-enhanced high resolution imaging of the cardio-vascular system [12, 13].

In small animals, the use of USPIO-type contrast agents is even more common, but is rarely applied to vascular imaging. In fact, they are mostly used for cell tracking [14, 15] or molecular imaging [16–19]. In these domains, and for reasons of sensitivity, they are rather used as T2\* negative contrast agents and at high field strength. Nevertheless, several methods, like off-resonance saturation (ORS) techniques [20–22], have been developed to provide a positive contrast with USPIO-type agents.

These methods use the disturbances of the magnetic field induced by USPIOs. Their limitation, however, is that such disturbances can arise from other sources (air/tissue interface, imperfections in B0 field homogeneity, etc.). Furthermore, these effects are even more prevalent at high magnetic fields. They may prevent the use of these methods for highly resolved angiography at high magnetic fields commonly used in preclinical studies.

Iron-based contrast agents can produce a positive effect at high fields for angiography if the T2 and T2\* effects are limited, and their slight T1 effect availed of. To do this, it is necessary to limit the signal decay caused by the phase-shifts of the spins surrounding the USPIOs. This phenomenon is enhanced by significant and turbulent blood flows in some blood vessels. The best way to limit this signal decay is to drastically reduce the echo times (TEs) of the MRI sequences.

Ultrashort TE (UTE) pulse sequences allow for signal acquisition with little T2 influence [23] and have been used to probe the T1 effect generated by USPIO. This

approach has shown great promise for in vivo applications particularly in the field of quantitative imaging [24, 25].

The aim of this study was to show that 3D imaging with ultra-short echo times ( $TE < 0.050$  ms) can generate a positive contrast for blood over a wide range of magnetic fields (4.7, 7 or 9.4 T) and USPIO concentrations injected. This method was combined to a new 3D cine UTE encoding scheme, to provide 3D time-resolved images of the murine cardiovascular system with either very high spatial or very high temporal resolutions.

## Methods

### Magnets and gradient systems

Experiments were performed on 4.7, 7 and 9.4-Tesla Bruker Biospec Systems (Ettlingen, Germany) equipped with gradient systems capable of 660 mT/m maximum strength and 110- $\mu$ s rise time. Two different coil systems were used, depending on experiments: (a) a mouse-dedicated probe (birdcage resonator, 35 mm in diameter and 60 mm long at 4.7 T (static images), 7 T (static images) and 9.4 T (static and cine images); (b) a volume resonator (75.4 mm inner diameter, active length 70 mm) operating in quadrature mode was used for transmission, and a four-element ( $2 \times 2$ ) phased array surface coil (outer dimensions of one coil element:  $12 \times 16$  mm<sup>2</sup>; total outer dimensions:  $26 \times 21$  mm<sup>2</sup>) was used for signal reception at 4.7 and 7 T for cine imaging.

### In-vivo MR experiments

#### Contrast agents

Three concentrations of Sinerem contrast agent (Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) were used: 50  $\mu$ mol Fe/kg - 2.8 mg Fe/kg, 200  $\mu$ mol Fe/kg - 11.2 mg Fe/kg, and 500  $\mu$ mol Fe/kg - 28 mg Fe/kg. The  $r_1$  and  $r_2$  for Sinerem measured in saline were  $1.14 \pm 0.06$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> and  $36.46 \pm 3.03$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> at 4.7 T,  $1.13 \pm 0.09$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> and  $65.21 \pm 4.23$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> at 7 T and  $1.14 \pm 0.1$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> and  $86.23 \pm 3.81$  mM<sup>-1</sup>.sec<sup>-1</sup> at 9.4 T, respectively.

#### Animal preparation

All experimental procedures were approved by the Institutional Ethics committee for Animal Care and Use at Bordeaux university, France (Approval No. 5012032-A).

#### Static imaging

Mice (C57BL/6,  $n = 3$  for each condition, body weights: 21–25 g) were anesthetized with isoflurane (1.0 % in air) and 100  $\mu$ L of contrast agent was injected through the tail vein. Imaging was performed before and after injection of the contrast agent; total imaging duration was 1 h.

### Cine imaging

Mice (C57BL/6,  $n = 12$ , body weights: 21–25 g) were anesthetized with isoflurane (1.0 % in air). The ECG signal was picked up using electrodes wrapped around the forelimbs. This signal was converted into a square trigger pulse by a specific monitoring and gating system (SA Instruments, Inc., NY, USA) connected to the spectrometer. A respiratory sensor was placed under the animal's thorax. ECG and respiratory signals were visualized on a user-interface; cardiac rhythm was stabilized (380–420 beats/min) and anesthesia was regulated by modifying the proportion of isoflurane inhaled. A 100- $\mu$ L volume of 200  $\mu$ mol Fe/kg was injected through the tail vein. Images were acquired pre and post injection of the contrast agents.

### MRI parameters

#### Static imaging

To determine the signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio obtained before and after injection of the three USPIO concentrations at 4.7, 7 and 9.4 T, non-synchronized images were acquired with 3D UTE sequences on a large field-of-view (FOV) (extending from liver to neck). Imaging parameters are indicated in Table 1.

#### Cine imaging

3D cine UTE images were acquired at 4.7, 7 and 9.4 T with an isotropic resolution of 156  $\mu$ m, hereafter called “mid-resolution UTE” and at 7 T with an isotropic resolution of 104  $\mu$ m, hereafter called “high-resolution UTE”.

The acquisition scheme of the triggered prospective sequence is shown on Fig. 1. The proposed encoding scheme allows to reconstruct with the same acquisition datas, either  $N_{\text{cine}} = R\text{-Interval}/(4 \times TR)$  High Spatial

Resolution images (HSR), or  $N_{\text{cine}} = R\text{-Interval}/TR$  High Temporal Resolution (HTR) images.

Half-projections were sampled in a distribution previously described [26–28], with sampling starting at a pole of the sphere and spiraling down to the other pole as the scan progressed.

To reconstruct HSR images, block of 4 consecutive k-spaces trajectories (named « 1-2-3-4 » for the first R-R interval, « 5-6-7-8 » for the second R-R interval, ...) were combined to describe a sphere with the maximum numbers of projections (52540 per cine). The same encoding was used for each cine HSR images (HSR1, HSR2, ..., HSR10).

By using each projections per RR-interval individually, four-times more cine HTR images could be reconstructed with 4 times-less projections (13135). It corresponds to the sampling trajectory with the same color code described in Fig. 1c (blue). HTR1, HTR5, ... HTR37 have the same sampling trajectory which slightly differs from the HTR2, HTR6, ... HTR38 red trajectories, HTR3 to HTR 39 green trajectories and HTR4 to HTR40 magenta trajectories.

This method allows to homogeneously distribute projections on the surface of the sphere, both in HSR and HTR images.

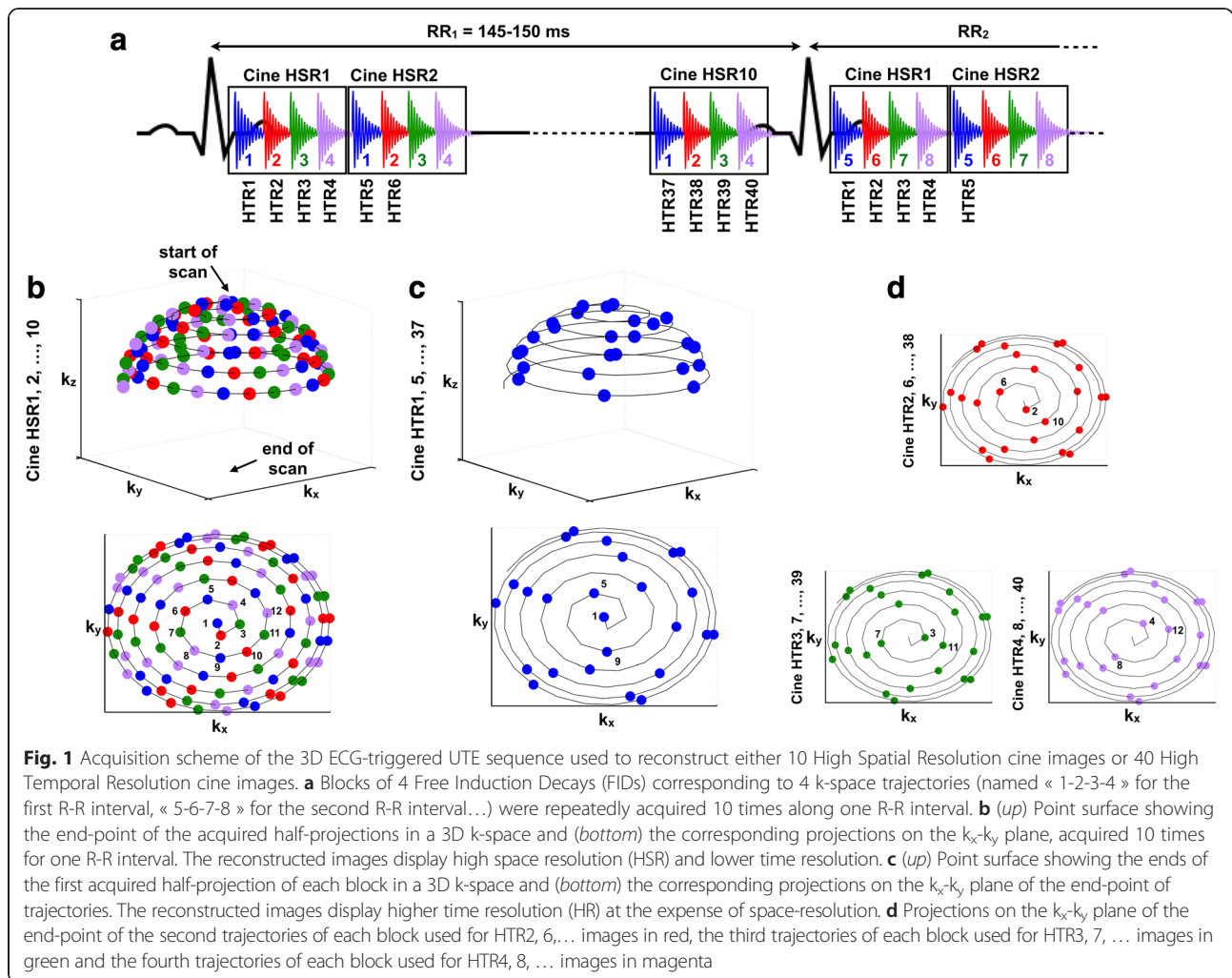
Imaging parameters are indicated in Table 1.

### Reconstruction procedure

All the UTE data were reconstructed using the following procedure: k-space data were regridded with an oversampling ratio of 2 using a Kaiser-Bessel kernel [29]. Data were transformed by applying a conventional fast Fourier transform (FFT). Each phased array receiver magnitude image was reconstructed using the

**Table 1** Imaging parameters used for static and cine images

| Imaging parameters                    | Static imaging            | Cine-imaging                            |                     |
|---------------------------------------|---------------------------|---|---------------------|
|                                       | UTE                       | Mid resolution UTE                      | High resolution UTE |
| Coil/Magnetic Field                   | Volumetric/ 4.7, 7, 9.4 T | Volumetric/9.4 T phased array/ 4.7, 7 T | phased array/7 T    |
| TR/TE (ms)                            | 4.5/0.031                 | 3.5/0.031                               | 3.5/0.031           |
| Excitation Pulse/ duration (ms) / FA° | square / 0.05 / 15°       | square / 0.05 / 15°                     | square / 0.05 / 15° |
| Field of view (mm)                    | 30 × 30 × 30              | 20 × 20 × 20                            | 20 × 20 × 20        |
| Matrix                                | 128 × 128 × 128           | 128 × 128 × 128                         | 192 × 192 × 192     |
| Number of projections                 | 51360                     | 18144/cine                              | 52540/cine          |
| Resolution ( $\mu$ m)                 | 234 × 234 × 234           | 156 × 156 × 156                         | 104 × 104 × 104     |
| Bandwidth (Hz/Pixel)                  | 781                       | 781                                     | 520                 |
| Triggering                            | No                        | ECG                                     | ECG                 |
| Cine images (N)                       | -                         | 10                                      | 10                  |
| Excitations (N)                       | 1                         | 1                                       | 1                   |
| Total acquisition time                | 3 min 51 s                | 11 min 20 s                             | 32 min 50 s         |



method described above, and then combined by a sum of squares reconstruction.

### Image analysis

#### Signal-to-noise ratio, contrast-to-noise ratio and signal homogeneity measurements

Igor Pro (Wavemetrics, Lake Oswego, OR) data processing software was used to calculate the apparent signal-to-noise ratio (SNR) for blood, myocardium and muscle. Apparent SNR was defined as the signal intensity for the Region Of Interest (ROI) divided by the standard deviation of the noise (measured for an ROI positioned outside the mouse body).

The contrast-to-noise ratio (CNR) for blood compared to stationary tissue was defined as  $CNR = SNR(\text{blood}) - SNR(\text{myocardium or muscle})$ . CNR was measured at the level of the aortic arch and jugular veins for static imaging, and in the ventricles for cine imaging.

Signal homogeneity of blood throughout the cycle was assessed using the measurements of the standard deviation for the blood signal in the left and right ventricles and in the aortic arch.

### Statistical analysis

Results were compared using an Anova-test.  $P < 0.05$  was considered for a significant difference.

### Volume analysis

Volume analysis was performed on 6 mice with a semi-automated segmentation procedure on Amira (Visage Imaging GmbH, Germany) to calculate left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume, left ventricular stroke volume (LVS), left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular end-diastolic volume, right ventricular end-systolic volume, right ventricular stroke volume (RVS), and right ventricular ejection fraction (RVEF).

## Results

### Static imaging – pre and post contrast with UTE sequences

Images were acquired in a zone extending from the liver to the neck. Three different concentrations of contrast agents were used, and the images acquired at 9.4 T pre- and post contrast agent injection with UTE sequences are shown in Fig. 2. Before injecting the contrast agent, the blood vessels and the blood inside the ventricles were not readily visible. After injection of the contrast agent, whatever the concentration injected, the blood in the various blood vessels was visible with the UTE sequence with an intense signal. This signal was highly homogeneous, whether in zones with high turbulence, such as the aortic arch (Fig. 2, small arrow), or in blood vessels with slow-flow, such as the jugular veins. No artefact related to blood flow or movement was visible on the images.

It should also be noted that the liver (Fig. 2, dashed arrow) always appears with a positive contrast and that its signal increases with USPIO concentration.

The same experiments were performed at 4.7 T, 7.0 T and 9.4 T, and the signal-to-noise ratio was measured for blood (aortic arch, jugular vein) and for the muscles. The blood-to-muscle contrast-to-noise ratios under the different conditions are indicated in Fig. 3.

Before contrast agent injection, contrast-to-noise ratio was very low (in the range of -2). After injection, whatever the magnetic field and the concentration of nanoparticles used, the contrast-to-noise ratio was always positive, and greater than or equal to 18. Increasing the concentration raised the contrast-to-noise ratio, at all magnetic fields ( $p < 0.05$  for 200  $\mu\text{mol Fe/kg}$  vs. 500  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ). The highest concentration gave a

better contrast-to-noise ratio, always greater than 40, whatever the magnetic field. Increasing the magnetic field slightly decreased the contrast-to-noise ratio, but this change was not significant.

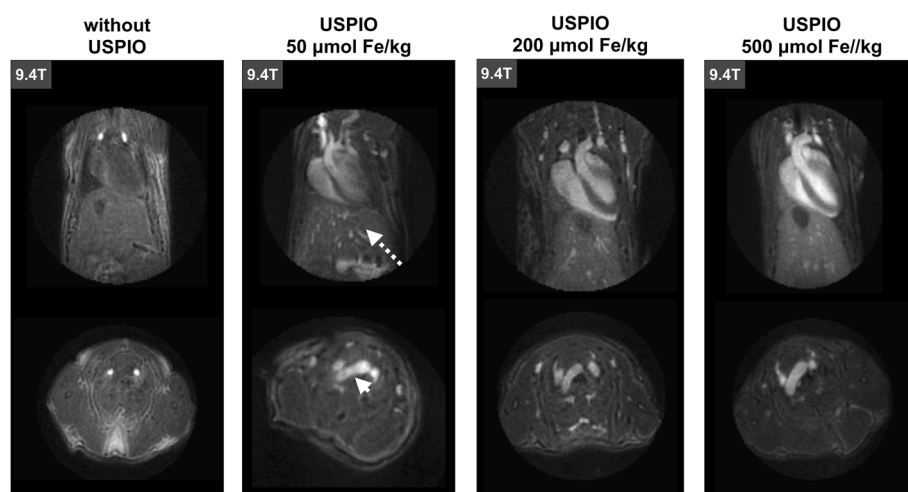
It must be noted that for the lowest Sinerem concentration (50  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ), the contrast varied slightly during the experiment (data not shown). This tended to decrease about 30 % over one hour with the UTE sequence. In contrast, the CNR measurements remained stable for at least one hour after injection for the two highest concentrations of contrast agent.

### Cine imaging

#### Mid-resolution UTE

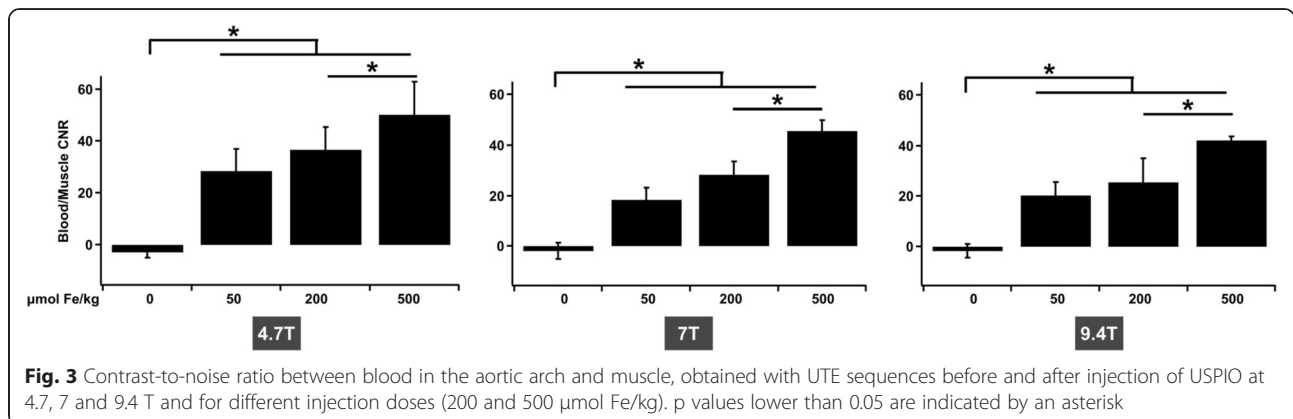
3D-cine images at 156  $\mu\text{m}$  isotropic resolution were acquired prospectively with the UTE sequence for the three magnetic fields tested before and after contrast agent injection. The intermediate concentration of contrast agent (200  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ) was used for the images shown in Fig. 4, but similar results were obtained with the highest concentration. Slices were extracted during systole and diastole in two orientations (short axis and long axis) and are shown for the three magnetic fields. The acquisition times for these images were around 12 min.

Before injection, a contrast to noise ratio around -3 was obtained. After injection, and whatever the magnetic field, a positive contrast between myocardial blood and the myocardial wall was obtained at all times throughout the cardiac cycle (Table 2). The signal was also highly homogeneous, in both the blood vessels and in the heart cavities. For example, during a given experiment at 7 T, the standard deviation of the signal measured in the ventricles and the aortic arch during



**Fig. 2** 3D UTE images at 9.4 T showing the heart and the liver of a mouse. Images were acquired before and after injection of USPIO at 50, 200 and 500  $\mu\text{mol Fe/kg}$ , without cardiac or respiratory synchronization. The small arrow indicates the aortic arch and the dashed arrow indicates the liver





the cardiac cycle gave a value between 1.43 and 2.2 with an apparent SNR of 70.

The images at 4.7 T and 7 T were of comparable quality, while at 9.4 T the signal-to-noise ratio and the contrast-to-noise ratio were lower. This discrepancy can be explained by the use of dedicated 4-channel receiver coils at 4.7 and 7 T only.

#### High-resolution UTE

Images at 104- $\mu\text{m}$  isotropic resolution were acquired at 7 T (Fig. 5). Such a resolution necessitated 35 min acquisition. As expected, the concentration of contrast agent was sufficient during the experiment to enable a very good apparent signal-to-noise ratio for the blood ( $40.2 \pm 2.3$ ) and a good contrast-to-noise ratio between the blood and the myocardium ( $15.8 \pm 2.0$ ).

The spatial resolution appears to be effectively improved compared to images acquired at a resolution of 156  $\mu\text{m}$ . This improvement in resolution can be used to perform precise volumetry (LVSV ( $\mu\text{L}$ ) =  $27.1 \pm 3.2$ ; LVEF (%) =  $64.1 \pm 4.2$ ; RVSV ( $\mu\text{L}$ ) =  $27.4 \pm 3.6$ ; RVEF (%) =  $61.8 \pm 5.2$ ).

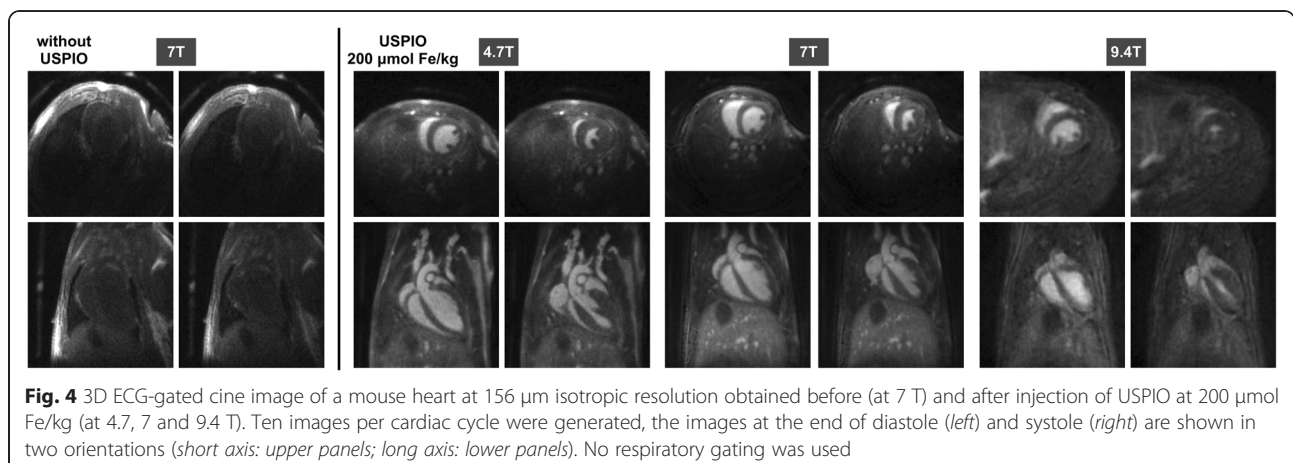
It can also be used to better appreciate the deformations of the aortic arch during the cardiac cycle and to distinguish aortic valve (arrowheads, Fig. 5a N°6) and to track the left and right coronary arteries (arrows, Fig. 5b).

Movies showing the 4D-cine images are available as Additional file 1, Additional file 2, Additional file 3 and Additional file 4.

Finally, with the acquisition method used, although it decreases the spatial resolution and the signal-to-noise ratio due to 4 times less number of projections per cine, it is also possible to reconstruct a greater number of images per cardiac cycle. In the videos shown in Additional file 3 and Additional file 4, forty images were reconstructed per R-R interval.

#### Discussion

This article demonstrates that by combining the use of a UTE 3D imaging sequence with USPIO-based contrast agents it is possible to achieve a strong Signal-to-Noise Ratio and a strong positive contrast at high magnetic fields (4.7 and 9.4 T), and thus to generate highly temporally



**Table 2** CNR values between the blood in the ventricles and the myocardial wall obtained with the UTE sequence at 156  $\mu\text{m}$  isotropic resolution without USPIO and after injection of USPIO at 200  $\mu\text{mol Fe/kg}$

| CNR (left ventricle - left myocardium) |                                 | End-diastole   | End-systole    |
|--|---------------------------------|----------------|----------------|
| UTE 4.7 T                              | without USPIO                   | $-2.6 \pm 0.6$ | $-4.0 \pm 0.9$ |
|  | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $31.4 \pm 3.8$ | $30.2 \pm 2.2$ |
| UTE 7 T                                | without USPIO                   | $-2.5 \pm 0.7$ | $-3.9 \pm 0.6$ |
|  | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $33.2 \pm 4.2$ | $29.2 \pm 2.5$ |
| UTE 9.4 T                              | without USPIO                   | $-2.1 \pm 0.5$ | $-3.9 \pm 0.9$ |
|  | USPIO 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ | $16.3 \pm 5.8$ | $15.2 \pm 3.2$ |

and spatially resolved images of the cardiovascular system in small animals.

The term “apparent SNR” instead of SNR was used in this article because the method of SNR calculation did not take into account the spatial variance of noise of phased-array coils. However, as mentioned by Kellman et al. [30], this spatial variation is important only when parallel reconstruction is used which was not the case in our experiments.

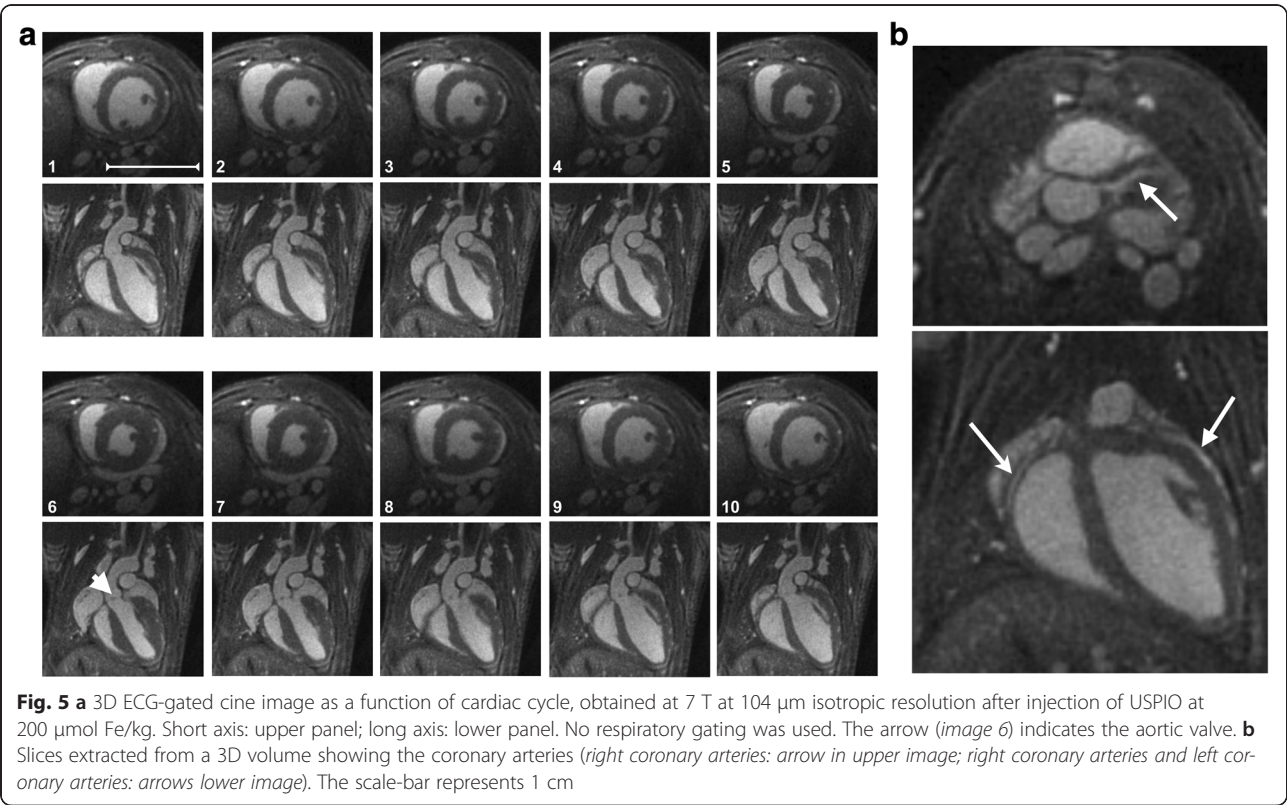
We believe that the contrast obtained here is greater than those described to date in the literature on mouse cardiac MRI [31–34].

Up to now, iron nanoparticles have mainly been used through their  $T2^*$  effect, which allows their presence to be detected at high magnetic fields ( $\geq 4.7$  T), in particular in the field of cellular imaging. Recently, Strobel et al. [35] exploited the  $T1$  effect of iron oxide particles to detect pulmonary inflammation. However, in these experiments, the increase in signal for the lung appears weak, probably due to a low concentration of contrast agent in the observed zone.

At 3 T, Girard et al. [24] showed that, with a subUTE sequence, it is possible to have a positive  $T1$  effect and to exploit it to demonstrate tumor targeting *in vivo*. At lower magnetic fields ( $< 3$  T) [6, 36, 37], and recently at 3 T [12, 13], iron nanoparticles have been shown to be good contrast agents for angiography with classical gradient echo sequences.

In these studies, to limit the susceptibility effect, contrast agent was injected at doses between 50 and 100  $\mu\text{mol Fe/kg}$ . At high magnetic fields, as used here, a dose of 50  $\mu\text{mol Fe/kg}$  gives a positive contrast with a UTE sequence. However, this contrast is lower than with other concentrations and decreases over time. It can therefore limit the acquisition of high-resolution images because a high contrast is necessary during more than 30 min.

With higher doses of injections, the contrast-to-noise ratio was significantly increased for all magnetic fields,





and it remained constant for a duration compatible with high-resolution cardiac cine image acquisition (> 40 min). Although the doses injected in this study were higher than the doses used for clinical angiography, they remained significantly lower than the doses used for *in-vivo* targeting imaging (1000  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ) [37].

Compared to gadolinium chelate-type contrast agents, the major advantage of iron nanoparticles is their much longer half-life in the blood, which permits 3D-cine acquisition in small animal. Other gadolinium-based contrast agents have been developed which have a longer half-life. For example, reports are given for p846 [6], a blood pool contrast agent consisting of a single gadolinium ion in a macrocyclic 3-armed chelate, developed by Guerbet (Aulnay-sous-bois, France), or gadolinium-loaded liposomes [31, 32]. However, none of these agents has been approved for clinical use, and their long-term innocuousness has yet to be confirmed. In contrast, a large variety of iron-based nanoparticles has been developed with various sizes, coating compounds and surface charges (Sinerem<sup>®</sup>, Endorem<sup>®</sup>, P904<sup>®</sup> from Guerbet, Resovist<sup>®</sup> and Supravist<sup>®</sup> from Bayer Schering, Clariscan<sup>®</sup> from Amersham Health and Ferumoxitol<sup>®</sup> from AMAG Pharmaceuticals, ...) [38] and tested on small animals or humans. Among them, P904 is still available for preclinical imaging (Chematech, Dijon, France). Ferumoxitol has recently gained in interest in clinical MRI [39] due to its U.S. FDA approval as an iron supplement for patients with chronic kidney disease. Moreover, its higher relaxivity compared to Sinerem ( $r_1 = 2 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  at 7 T [25]) combined with a prolonged circulating half-life (14–15 h), should make it an excellent contrast agent for high field MRI.

Since such contrast agents are strongly paramagnetic, ultra-short echo times are needed to achieve significant positive contrast. The UTE sequence used in this study has several advantages. The use of radial encoding with sampling from the center of the k-space, combined with 3D imaging without slice selection and the use of a short excitation pulse (50  $\mu\text{s}$ ) makes it possible to generate extremely short TEs, less than 0.05 ms in this study. In small animals, this type of sequence has already been used for 2D-cine cardiac imaging and makes it possible to observe a time-of-flight effect. However, resolution of 2D MRI is often limited in the third dimension of space, and the TE is increased (> 0.3 ms), which can limit its usefulness when a contrast agent with a strong susceptibility effect is injected.

The other advantage of UTE sequences is their low sensitivity to several artefacts due to motion or blood flow. Thus, the signal from blood in areas particularly prone to turbulent flow appears quite homogeneous. This makes it possible to unambiguously measure the volume of the ventricles, whereas in conventional

bright-blood images measurements can be affected by errors due to signal loss caused by significant phase-shifts of the spins in blood. The method presented here (UTE + USPIO) could thus be used for phase imaging in regions of extremely turbulent blood flow. Kadbi et al. [40] have already demonstrated the efficacy of UTE sequences to measure blood flow. However, to obtain a significant time-of-flight effect, they had to introduce a slice selection into the UTE sequence, thus increasing the value of TE. The method used here, using both non-selective volume excitation and USPIO injection, allows shorter TE and would be also useful for blood flow quantification.

Finally, we have shown that the combination of the 3D UTE sequence with the injection of an USPIO-type contrast agent makes it possible to generate very high spatial resolution, even though iron-based nanoparticles are known to diminish this resolution, particularly at high magnetic fields. Thus, by using significantly lower voxel sizes than those used to date in the literature [34, 41], a particularly precise ventricular volume can be determined (with semi-automated segmentation) in a relatively short acquisition time (around 12 min for a resolution of 156  $\mu\text{m}$ , and around 35 min for a resolution of 104  $\mu\text{m}$ ). This should make it possible to study numerous models of heart diseases. In addition, the coronary arteries (right and left) are clearly visible at high resolution (Fig. 5b) as a function of the heart rate, whereas previous coronary images in small animals were acquired only during diastole [42, 43].

Among the limitations of the method proposed, the acquisition time for radial UTE images appears long compared to classical Cartesian methods, particularly when high spatial resolutions are necessary. However, as previously shown [44], radial methods are favorable to the use of compressed sensing reconstruction algorithms which can be used to limit the acquisition time.

One caveat of this study is that the doses of contrast agent used are higher than those commonly used for USPIO-based angiography in humans. However, they remain lower than those used in targeting imaging. In the absence of additional data, it is not possible today to use these doses as a first-pass agent for angiography in humans. However, doses between 50 and 100  $\mu\text{mol Fe/kg}$  combined with 3D UTE imaging sequences, particularly at magnetic fields of 3 T or higher, should make it possible to image human vascular systems with temporal and spatial resolution which could be higher than those currently used in the clinical practice.

## Conclusion

In conclusion, we have demonstrated that by combining the injection of iron nanoparticles with 3D-cine UTE sequences, it was possible to generate a strong positive

contrast between the blood and surrounding tissues. These signals and their high contrast were exploited to produce images of the cardiovascular system in small animals at high magnetic fields with a high spatial and temporal resolution. It can be useful for measuring the functional cardiac parameters or for assessing anatomical modifications to the blood vessels in disease models.

## Additional files

**Additional file 1: Movie generated from the ten 3D cine images at 104  $\mu\text{m}$  isotropic resolution.** Transverse orientation. The slices go from the aortic arch to the apex of the heart.

**Additional file 2: Movie generated from the ten 3D cine images at 104  $\mu\text{m}$  isotropic resolution.** The slices go in the direction of the coronal plane.

**Additional file 3: Movie of the heart in the direction of the short axis.** The same data are used for the images at 104  $\mu\text{m}$  isotropic resolution, but here, forty images per cycle were reconstructed with high temporal resolution encoding scheme.

**Additional file 4: Movie of the heart in the direction of the long axis.** The same data are used for the images at 104  $\mu\text{m}$  isotropic resolution, but here, forty images per cycle were reconstructed with high temporal resolution encoding scheme.

## Abbreviations

UTE: Ultra-short echo time; FID: Free induction decay; ROI: Region-of-interest; TE: Echo time; TR: Repetition time.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

AJT and SM designed 3D UTE sequence, acquired and reconstructed in vivo data. WL, KVR and SM have participated to the design of experiments and collection of data. SM and AJT have analyzed and interpreted data and performed statistical analysis. SM, ET and JMF have helped to draw the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

This work was supported by a public grant, Translational Research and Advanced Imaging Laboratory, which is part of the French National Research Agency's Investments for the Future Program ("NewFISP"; ANR- 10-LABX-57). The authors thank Dr Julie Magat for technical assistance at 9.4 T.

Received: 30 March 2015 Accepted: 24 June 2015

Published online: 07 July 2015

## References

- Nielsen YW, Thomsen HS. Contrast-enhanced peripheral MRA: technique and contrast agents. *Acta Radiol.* 2012;53:769–77.
- Kramer JH, Arnoldi E, François CJ, Wentland AL, Nikolaou K, Wintersperger BJ, et al. Dynamic and static magnetic resonance angiography of the supra-aortic vessels at 3.0 T: intraindividual comparison of gadobutrol, gadobenate dimeglumine, and gadoterate meglumine at equimolar dose. *Invest Radiol.* 2013;48:121–8.
- Gaens ME, Backes WH, Rozel S, Lipperts M, Sanders SN, Jaspers K, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation. *Radiology.* 2013;266:271–9.
- Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W17–23.
- Prince MR, Zhang HL, Chabra SG, Jacobs P, Wang Y. A pilot investigation of new superparamagnetic iron oxide (ferumoxytol) as a contrast agent for cardiovascular MRI. *J Xray Sci Technol.* 2003;11:231–40.
- Kinner S, Maderwald S, Parohl N, Albert J, Corot C, Robert P, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in rabbits: evaluation of the gadolinium-based agent p846 and the iron-based blood pool agent p904 in comparison with gadoterate meglumine. *Invest Radiol.* 2011;46:524–9.
- Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, Rooney WR, Edelman RD, Jacobs PM, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney Int.* 2009;75:465–74.
- Corot C, Robert P, Idée J, Port M. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:1471–504.
- Bremerich J, Bilecen D, Reimer P. MR angiography with blood pool contrast agents. *Eur Radiol.* 2007;17:3017–24.
- Wagner M, Wagner S, Schnorr J, Schellenberger E, Kivelitz D, Krug L, et al. Coronary MR angiography using citrate-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as blood-pool contrast agent: initial experience in humans. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34:816–23.
- Clarke SE, Weinmann HJ, Dai E, Lucas AR, Rutt BK. Comparison of two blood pool contrast agents for 0.5-T MR angiography: experimental study in rabbits. *Radiology.* 2000;214:787–94.
- Han F, Rapacchi S, Khan S, Ayad I, Salusky I, Gabriel S, et al. Four-dimensional, multiphase, steady-state imaging with contrast enhancement (MUSIC) in the heart: A feasibility study in children. *Magn Reson Med.* 2014, doi: 10.1002/mrm.25491.
- Ruangwattanapaisarn N, Hsiao A, Vasanawala SS. Ferumoxytol as an off-label contrast agent in body 3T MR angiography: a pilot study in children. *Pediatr Radiol.* 2015;45(6):831–9. doi:10.1007/s00247-014-3226-3.
- Josephson L, Tung CH, Moore A, Weissleder R. High-efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-Tat peptide conjugates. *Bioconjug Chem.* 1999;10:186–91.
- Lewin M, Carlesso N, Tung CH, Tang XW, Cory D, Scadden DT, et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. *Nat Biotechnol.* 2000;18:410–4.
- Peng XH, Qian X, Mao H, Wang AY. Targeted magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy. *Int J Nanomedicine.* 2008;3:311–21.
- Weinstein JS, Varallyay CG, Dosa E, Gahramanov S, Hamilton B, Rooney WD, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: diagnostic magnetic resonance imaging and potential therapeutic applications in neurooncology and central nervous system inflammatory pathologies, a review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:15–35.
- Qiao J, Li S, Wei L, Jiang J, Long R, Mao H, et al. HER2 targeted molecular MR imaging using a de novo designed protein contrast agent. *PLoS One.* 2011;6:e18103.
- Sun C, Lee JS, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1252–65.
- Farrar CT, Dai GP, Novikov M, Rosenzweig A, Weissleder R, Rosen BR, et al. Impact of field strength and iron oxide nanoparticle concentration on the linearity and diagnostic accuracy of off-resonance imaging. *NMR Biomed.* 2008;21:453–63.
- Stuber M, Gilson WD, Schar M, Kedziorek DA, Hofmann LV, Shah S, et al. Positive contrast visualization of iron oxide-labeled stem cells using inversion-recovery with ON-resonant water suppression (IRON). *Magn Reson Med.* 2007;58:1072–7.
- Zurkiya O, Hu XP. Off-resonance saturation as a means of generating contrast with superparamagnetic nanoparticles. *Magn Reson Med.* 2006;56:726–32.
- Tyler DJ, Robson MD, Henkelman RM, Young IR, Bydder GM. Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25:279–89. Review.
- Girard OM, Du J, Agemy L, Sugahara KN, Kotamraju VR, Ruoslahti E, et al. Optimization of iron oxide nanoparticle detection using ultrashort echo time pulse sequences: comparison of T1, T2\*, and synergistic T1-T2\* contrast mechanisms. *Magn Reson Med.* 2011;65:1649–60.
- Gharagouzloo CA, McMahon PN, Sridhar S. Quantitative contrast-enhanced MRI with superparamagnetic nanoparticles using ultrashort time-to-echo pulse sequences. *Magn Reson Med.* 2014, doi: 10.1002/mrm.25426.
- Saff EB, Kuijlaars ABJ. Distributing many points on a sphere. *Math Intell.* 1997;19:5–11.
- Nielsen-Vallespin S, Weber MA, Bock M, Bongers A, Speier P, Combs SE, et al. 3D radial projection technique with ultrashort echo times for sodium MRI: clinical applications in human brain and skeletal muscle. *Magn Reson Med.* 2007;57:74–81.

28. Koktzoglou I. 4D Dark blood arterial wall magnetic resonance imaging: methodology and demonstration in the carotid arteries. *Magn Reson Med*. 2013;69:956–65.
29. Beatty PJ, Nishimura DG, Pauly JM. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005;24:799–808.
30. Kellman P, McVeigh ER. Image reconstruction in SNR units: a general method for SNR measurement. *Magn Reson Med*. 2005;54:1439–47.
31. Bucholz E, Ghaghada K, Qi Y, Mukundan S, Johnson GA. Four-dimensional MR microscopy of the mouse heart using radial acquisition and liposomal gadolinium contrast agent. *Magn Reson Med*. 2008;60:111–8.
32. Bucholz E, Ghaghada K, Qi Y, Mukundan S, Rockman HA, Johnson GA. Cardiovascular phenotyping of the mouse heart using a 4D radial acquisition and liposomal Gd-DTPA-BMA. *Magn Reson Med*. 2010;63:979–87.
33. Hoerr V, Nagelmann N, Nauerth A, Kuhlmann MT, Stypmann J, Faber C. Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:59.
34. Feintuch A, Zhu Y, Bishop J, Davidson L, Dazai J, Bruneau BG, et al. 4D cardiac MRI in the mouse. *NMR Biomed*. 2007;20:360–5.
35. Strobel K, Hoerr V, Schmid F, Wachsmuth L, Löffler B, Faber C. Early detection of lung inflammation: exploiting T1-effects of iron oxide particles using UTE MRI. *Magn Reson Med*. 2012;68:1924–31.
36. Ersoy H, Jacobs P, Kent CK, Prince MR. Blood pool MR angiography of aortic stent-graft endoleak. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:1181–6.
37. Sigovan M, Bousset L, Sulaiman A, Sappey-Marini D, Alsaïd H, Desbleds-Mansard C, et al. Rapid-clearance iron nanoparticles for inflammation imaging of atherosclerotic plaque: initial experience in animal model. *Radiology*. 2009;252:401–9.
38. Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, Rooney WR, Edelman RD, Jacobs PM, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney Int*. 2009;75:465–74. Review.
39. Bashir MR, Bhatti L, Marin D, Nelson RC. Emerging applications for ferumoxytol as a contrast agent in MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:884–98.
40. Kadbi M, Wang H, Negahdar M, Warner L, Traughber M, Martin P, et al. A novel phase-corrected 3D cine ultra-short te (UTE) phase-contrast MRI technique. In: *Proceeding of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. San Diego, USA: 2012 Annual International Conference of the IEEE; 2012. p. 77–81.
41. Miraux S, Calmettes G, Massot P, Lefrançois W, Parzy E, Muller B, et al. 4D retrospective black blood trueFISP imaging of mouse heart. *Magn Reson Med*. 2009;62:1099–105.
42. Ruff J, Wiesmann F, Lanz T, Haase A. Magnetic resonance imaging of coronary arteries and heart valves in a living mouse: techniques and preliminary results. *J Magn Reson*. 2000;146:290–6.
43. Cochet H, Montaudon M, Laurent F, Calmettes G, Franconi JM, Miraux S, et al. In vivo MR angiography and velocity measurement in mice coronary arteries at 9.4 T: assessment of coronary flow velocity reserve. *Radiology*. 2010;254:441–8.
44. Nam S, Akçakaya M, Basha T, Stehning C, Manning WJ, Tarokh V, et al. Compressed sensing reconstruction for whole-heart imaging with 3D radial trajectories: a graphics processing unit implementation. *Magn Reson Med*. 2013;69:91–102.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



# Chapitre 5

## Imagerie 4D auto-synchronisée sur le rythme cardiaque basée sur une séquence Stack-Of-Stars UTE : Application sur un modèle d'infarctus sévère du myocarde chez la souris.

### 5.1 Contexte

L'IRM cardiovasculaire est devenue la méthode de référence pour l'évaluation de l'anatomie et de la fonction cardiaque chez la souris. Elle permet de réaliser des images avec de fortes résolutions spatiale et temporelle et d'excellents contrastes endogènes. De plus, grâce à son caractère non-invasif, elle permet de réaliser un suivi longitudinal de modèles de pathologie et ainsi obtenir des informations sur leur progression ou l'effet de médicaments. Néanmoins, malgré les progrès instrumentaux des systèmes IRM précliniques avec l'utilisation de systèmes de gradient très intenses et d'antennes en réseau, il existe encore de nombreuses limitations pour l'imagerie cardiovasculaire de modèles animaux d'infarctus du myocarde.

Parmi celles-ci, un ECG fortement dégradé par la pathologie du muscle cardiaque et l'utilisation de gradients de champ magnétique intenses empêchent une synchronisation cardiaque efficace avec l'acquisition RMN. Pour contrer ce problème, la synchronisation ECG peut être remplacée par des méthodes d'imagerie d'auto-synchronisation sur le rythme cardiaque et/ou le mouvement respiratoire [66, 67] (appelées self-gating ou wireless). Ces méthodes consistent à extraire ces informations à partir du signal RMN recueilli pendant l'acquisition.

En effet, en répétant une mesure sans encodage de phase, il a été démontré qu'une variation de signal synchrone avec le mouvement cardiaque peut être extraite des données brutes RMN. L'amplitude du pic de signal RMN (en magnitude ou phase) évolue en fonction du moment dans le cycle cardiaque [68, 69]. Cette variation du signal est provoquée par le mouvement du

myocarde et surtout par le signal du sang intense obtenu grâce à un fort effet temps-de-vol. Ces méthodes d'auto-synchronisation permettent une reconstruction rétrospective des images en fonction du cycle cardiaque et sans artefact de respiration. Elles ont été utilisées à la fois chez le petit animal [70, 71, 72, 73] et chez l'homme [74, 69, 75], et plus récemment ont bénéficié de la flexibilité offerte par les méthodes d'imagerie radiale associées à un encodage pseudo-aléatoire de l'espace de Fourier [76, 77, 78, 79, 80].

Les autres difficultés de l'imagerie des modèles d'infarctus du myocarde sont liées à la physiologie de l'animal comme la fréquence élevée des battements cardiaques ou bien la vitesse du sang importante dans les vaisseaux qui engendrent des artefacts de mouvements et de flux. De plus, la très faible taille des structures à observer requiert l'acquisition d'images à haute résolution spatiale. Ainsi, imager le coeur dans son entier (de la base à l'apex), peut requérir un temps d'acquisition élevé peu compatible avec l'observation d'animaux fragiles.

Il a récemment été montré que les méthodes d'acquisition radiale à temps d'écho ultracourts (UTE) permettaient de s'affranchir de nombreux artefacts, en particulier les artefacts de flux et de mouvements, mais aussi les artefacts de susceptibilité souvent importants à hauts champs magnétiques [81, 80, 82]. En 2D, elles sont également compatibles avec les méthodes rétrospectives d'auto-synchronisation sans aucune modification puisque le premier point de chaque projection acquise contient toutes les informations de mouvement [81]. Néanmoins, cette technique n'a jamais été utilisée en 3D. Pourtant, l'acquisition d'images avec des résolutions isotropes devrait permettre d'obtenir des mesures de volumétrie plus précises que l'imagerie 2D multi-coupes [83] et ainsi permettre de mieux décrire les modèles pathologiques.

Il existe de nombreuses séquences 3D permettant d'encoder le signal du centre de l'espace de Fourier vers l'extérieur et ainsi obtenir des TE courts comme avec la séquence Stack-Of-Stars UTE (3D-SOS UTE) [84], UTE 3D avec un échantillonnage de type oursin (Kooshball) [85], l'empilement de spirales (Stack-Of-Spirals) [86], 3D "twisted-projection-imaging" (TPI) [87] et cônes 3D [88]. A hauts champs magnétiques, il est préférable d'utiliser les séquences dans lesquelles le temps de lecture du signal est le plus court possible, c'est-à-dire, les séquence UTE 3D ou 3D-SOS UTE.

La première méthode permet d'effectuer des acquisitions isotropes et d'obtenir des temps d'écho les plus courts puisqu'elle ne nécessite pas l'utilisation d'un gradient de sélection de coupe. En revanche, elle est limitée à l'acquisition de champ de vue sphérique et engendre des temps d'acquisitions longs pour satisfaire au critère de Nyquist. La seconde méthode est une méthode hybride radiale-cartésienne puisqu'elle utilise un encodage radial dans le plan 2D, une sélection de coupe et un encodage de coupe cartésien dans la 3ème dimension (voir chapitre 2). Cette séquence engendre des temps d'écho plus longs que la séquence de type UTE 3D. En revanche, un des avantages de cette méthode est qu'une résolution importante peut être obtenue dans le plan sans augmenter le volume couvert [89]. L'autre avantage, est que

la sélection d'une coupe (volume) doit permettre d'obtenir une variation de signal RMN plus importante permettant l'auto-synchronisation.

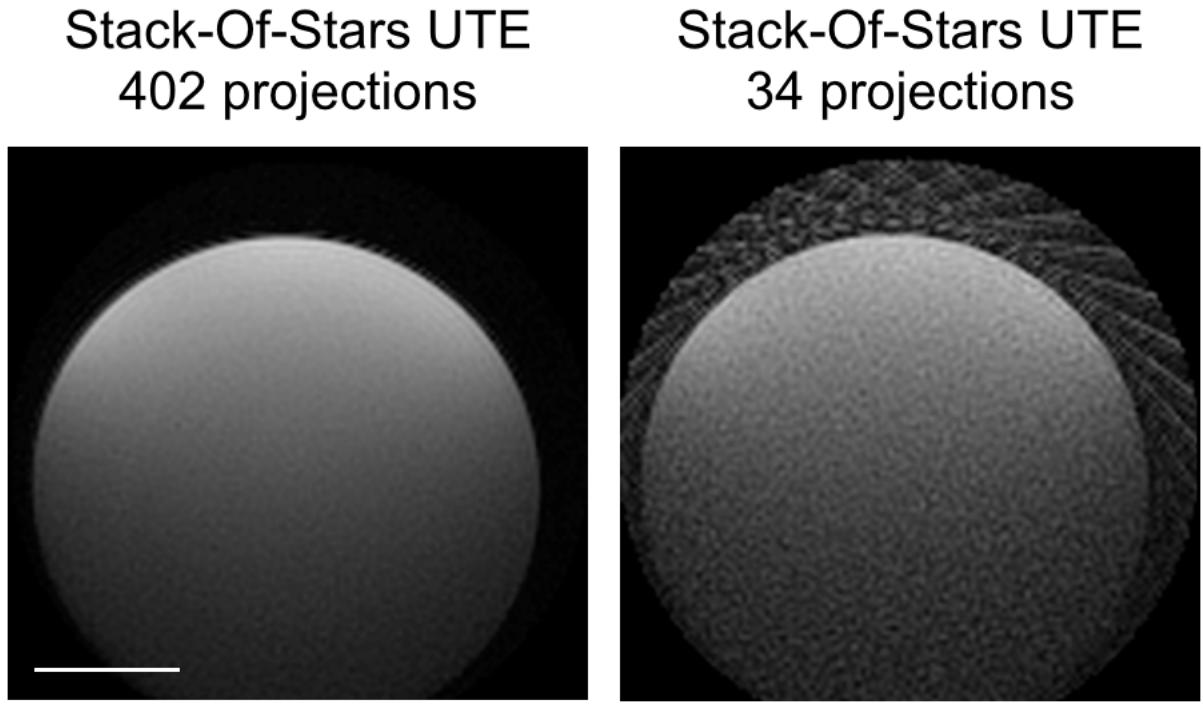
Dans ce chapitre, nous présenterons une séquence 3D-SOS UTE résolue dans le temps combinant auto-synchronisation et encodage pseudo-aléatoire avec un angle d'or 2D entre les projections à l'intérieur de chaque plan. La qualité du signal d'auto-synchronisation est comparée à celle obtenue avec une séquence UTE 2D classique. Un agent de contraste à base de nanoparticule de fer avec une longue rémanence vasculaire est ensuite utilisé pour générer un contraste positif important entre le sang et le myocarde en 3D. La robustesse du sous-échantillonnage de l'espace de Fourier est également évaluée afin de limiter le temps d'acquisition chez les animaux. Enfin, l'intérêt d'une technique 3D avec une haute résolution spatiale est ensuite montré par des mesures des paramètres fonctionnels sur les différentes zones du coeur entre des animaux sains et des animaux avec un infarctus du myocarde.

## 5.2 Séquence Stack-Of-Stars UTE auto-synchronisée sur le rythme cardiaque.

### 5.2.1 Chronogramme de la séquence

La séquence Stack-Of-Stars UTE combine une trajectoire UTE 2D à un encodage 3D cartésien dans la troisième dimension. Cette trajectoire fait apparaître des artefacts de type "streaking" du même type que ceux en 2D pour les forts facteurs de sous-échantillonnage comme illustré dans la figure 5.1 mais elle permet de réduire le champ de vue dans la direction de coupe par rapport à la séquence UTE 3D. Cette propriété est nécessaire pour permettre d'obtenir une variation du signal suffisante provoquée par la contraction du coeur. Cette séquence permet également d'atteindre un faible temps d'écho (inférieur à  $600 \mu s$ ) et donc d'induire un contraste positif avec les concentrations en nanoparticules de fer injectées.





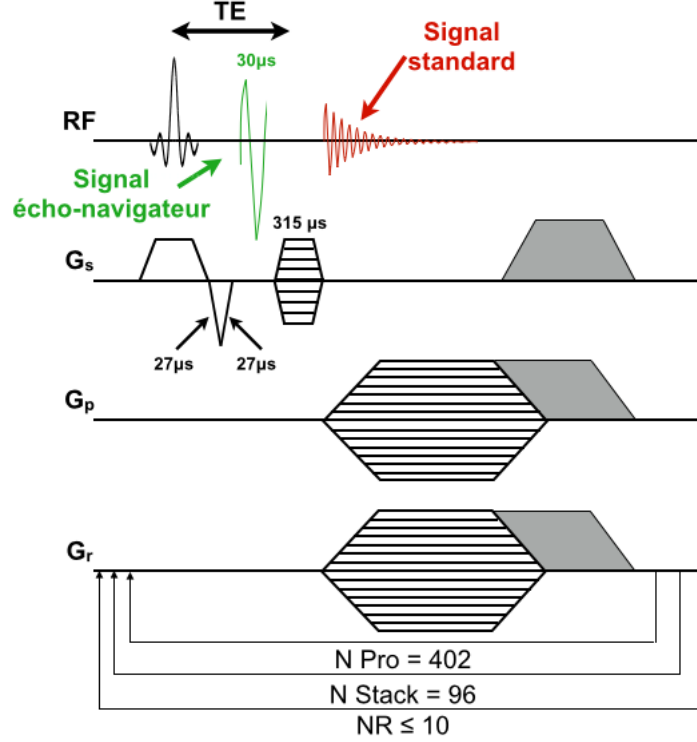
**FIGURE 5.1:** *Effet du sous-échantillonnage avec une séquence 3D-SOS UTE. Images obtenues sur un fantôme d'eau avec une séquence Stack-Of-Stars UTE avec 402 projections par plan à gauche et 34 projections par plan à droite. On observe des artefacts de "streaking" particulièrement visibles en dehors du fantôme. La barre d'échelle représente 7,5 mm.*

La séquence a été modifiée pour permettre de recueillir un signal d'écho-navigateur et est présentée dans la figure 5.2. Généralement, les gradients de rephasage de coupe et de codage de phase dans la direction de coupe sont appliqués en même temps. Ici, les deux gradients sont séparés pour permettre de recueillir le signal d'écho-navigateur au centre de l'espace de Fourier entre le gradient de rephasage de coupe et la table d'encodage de coupe. Pour minimiser le temps d'écho, la durée des gradients a été optimisée pour obtenir des délais respectivement de  $54 \mu s$  et de  $315 \mu s$ . Le nombre de points à recueillir, indiqué en vert sur la figure 5.2, peut être modifié pour accumuler le signal. Durant nos expériences celui-ci a été fixé à 3 correspondant à un temps d'acquisition de  $30 \mu s$  (3 x la durée d'acquisition entre deux points).

402 projections ont été recueillies par partition (Stack) dont les trajectoires sont définies selon deux méthodes : 1) méthode incrémentale  $\Phi = i \times \frac{360^\circ}{N_p}$ , 2) la méthode d'angle d'or 2D  $\Phi = i \times 222.48^\circ \bmod(360^\circ)$  où  $N_p$  est le nombre de projections par partition selon la direction de coupe. Toutes les projections d'une partition sont recueillies avant le passage à la partition suivante. 96 partitions ont été recueillies durant nos expériences pour remplir un espace de Fourier cylindrique.

La méthode employée ici étant une stratégie de reconstruction rétrospective, ce schéma

d'acquisition est répété un nombre de fois égal au nombre de répétitions  $NR$ . Lors de ces travaux les données ont été recueillies avec un nombre  $NR = 10$  puis sous-échantillonnée *a posteriori* pour évaluer la robustesse de l'acquisition au sous-échantillonnage.



**FIGURE 5.2:** Chronogramme de la séquence *Stack-Of-Stars UTE auto-synchronisée sur le rythme cardiaque*. Le signal d'écho-navigateur (en vert) est recueilli durant le gradient de rephasage de coupe. Le signal utilisé pour la reconstruction est indiqué en rouge et est encodé selon une trajectoire incrémentale ou d'angle d'or 2D.

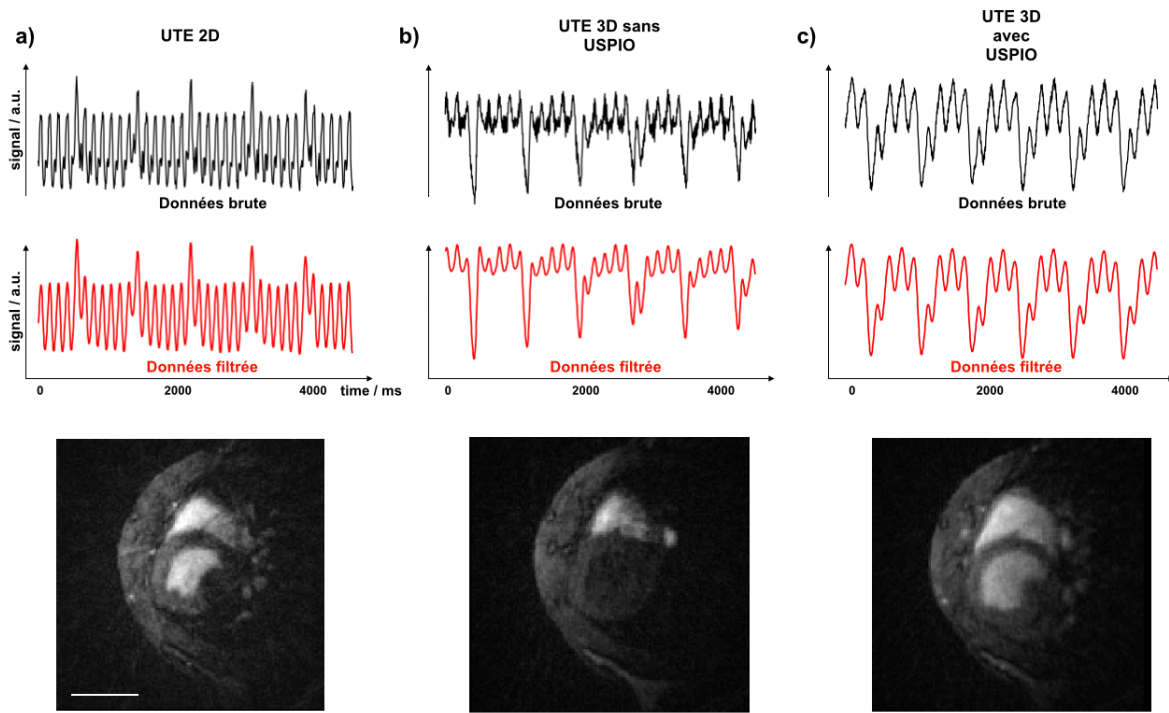
### 5.2.2 Traitement du signal d'écho-navigateur.

Le signal d'écho-navigateur est utilisé pour extraire les mouvements de contraction du coeur *a posteriori* en utilisant le logiciel MATLAB (MathWorks, Natick, MA). Les points recueillis sont additionnés de manière complexe pour chaque élément d'antenne. L'élément permettant d'obtenir la plus grande amplitude de variation de signal est utilisé et son signal est convolué avec un filtre gaussien pour limiter les effets du bruit sur la détection des pics (voir figure 5.3). Le début de chaque cycle cardiaque est déterminé grâce à un algorithme de détection des pics. L'écart médian entre les pics ainsi que son écart-type sont calculés. Les données recueillies entre deux pics qui sont distants de plus de 2 fois l'écart-type par rapport à la valeur médiane ne sont pas utilisées durant la reconstruction.

Le nombre de volumes ciné ( $NCin\acute{e}$ ) reconstruits durant le mouvement cardiaque est défini



par l'utilisateur. Les données sont regroupées en fonction de leur position relative entre deux pics de l'écho-navigateur dans les espaces de Fourier correspondant au cycle cardiaque permettant ensuite de reconstruire les volumes cinés avec la procédure de reconstruction "gridding" évoquée dans le chapitre 2.



**FIGURE 5.3: Extraction du signal d'écho-navigateur.** Schéma présentant le signal écho-navigateur cardiaque obtenu durant une acquisition sur une souris avec une séquence (a) UTE 2D sans injection et (b) Stack-Of-Stars UTE 3D avant injection et (c) après injection de  $200 \mu\text{molFe/kg}$  de Sinerem. Le signal brut est présenté sur le schéma du haut et après convolution avec un filtre gaussien sur le schéma du bas. Les images axiales du coeur correspondantes sont présentées en bas. La barre d'échelle représente 5 mm.

Des exemples de signaux d'écho-navigateur sont montrés dans la figure 5.3 pour une acquisition 2D et 3D sans injection de produit de contraste et après injection de  $200 \mu\text{molFe/kg}$ .

Le signal d'écho-navigateur obtenu avec la version 2D de la séquence, sans injection d'agent de contraste, et une épaisseur de coupe de 0,3 mm est montré dans la figure 5.3.a. Comme décrit dans la littérature, le cycle cardiaque et respiratoire peut être extrait des données brutes avec ou sans filtrage et des images peuvent être reconstruites rétrospectivement. Quand l'épaisseur de coupe est augmentée pour réaliser l'imagerie 3D (figure 5.3.b), l'amplitude des pics provoquée par le mouvement respiratoire semble comparable à celle de l'image 2D. D'un autre côté, l'amplitude de variation de signal provoquée par le mouvement cardiaque est diminuée et le niveau de bruit est fortement augmenté. Dans certain cas, le signal peut être filtré et

permet d'obtenir une visualisation suffisamment précise des pics pour permettre d'assigner les projections dans les cycles cardiaques correspondants comme montré sur la figure 5.3.b. Cependant, dans certaines expériences le niveau de bruit est trop important et empêche une détection précise des pics et donc une reconstruction rétrospective. Une fois de plus, le problème majeur avec les acquisitions 3D est l'absence de signal sanguin dans le ventricule gauche ( $SSB = 9,57 \pm 2,19$  et  $CSB = -7,82 \pm 2,05$ ) provoquée par la saturation du signal du sang. Cette absence de contraste empêche d'effectuer des analyses de volumétrie cardiaque. Après l'injection d'un agent de contraste à base de nanoparticules de fer, le signal sanguin dans les deux ventricules est rehaussé ( $SSB = 42,25 \pm 2,19$  et  $CSB = 17,25 \pm 2,34$ ) comme montré dans la figure 5.3.c. La variation d'amplitude provoquée par le mouvement cardiaque est alors augmentée et le bruit est faible par rapport au signal sans agent de contraste. Des images ciné peuvent être reconstruites après que les projections aient été assignées au cycle cardiaque correspondant. Ces images peuvent être utilisées pour effectuer des analyses de la fonction cardiaque. Entre 5 et 10 pourcents du nombre total de projections acquises durant l'expérience sont généralement rejetées en raison d'une trop grande déviation par rapport au rythme médian. Le rythme cardiaque moyen mesuré dans les expériences a été de  $412 \pm 32$  et  $370 \pm 53$  bpm respectivement pour les souris saines et pour les souris ischémiques.

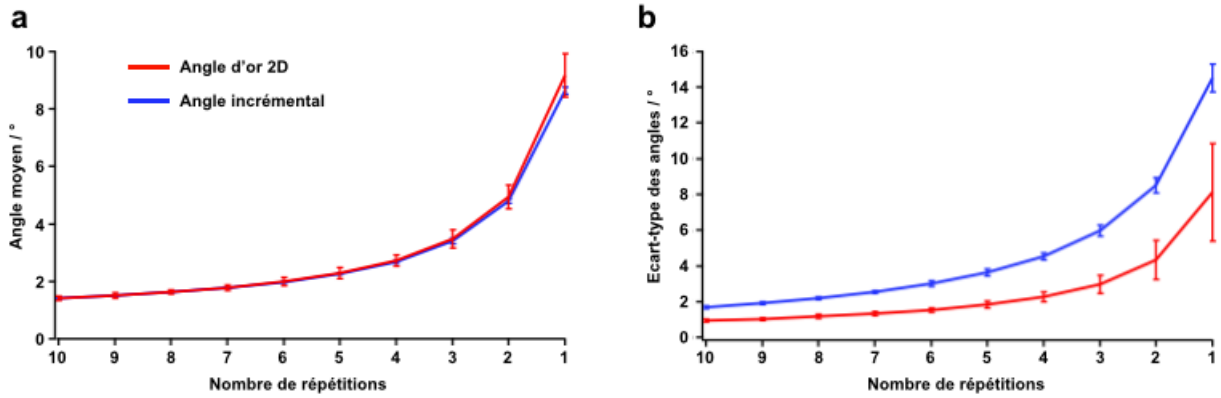
### 5.3 Répartition des projections selon la méthode de l'angle incrémental ou selon la méthode de l'angle d'or 2D.

Dans le cas d'une reconstruction rétrospective la méthode de répartition des projections au cours du temps a une influence sur le résultat. Par exemple dans le cas de la suppression des projections corrompues par la respiration, avec une trajectoire incrémentale une partie de l'espace de Fourier n'est pas remplie car les projections sont adjacentes alors qu'avec une trajectoire aléatoire, ces suppressions de projection sont réparties dans tout l'espace de Fourier et non pas centralisées autour d'une position.

Pour valider cette affirmation dans le cas d'une séquence cardiaque 3D avec une trajectoire basée sur l'angle d'or 2D, une analyse de la densité de l'espace de Fourier a été effectuée en fonction des méthodes d'encodage (méthode incrémentale versus angle d'or 2D). Deux paramètres ont été étudiés : l'angle moyen et l'écart-type entre les projections les plus proches dans chaque partition. Cette analyse a été effectuée sur des données acquises *in vivo* sur 4 souris saines pour obtenir 10 images ciné, rétrospectivement sous-échantillonnées (de  $NR = 10$  à  $NR = 1$ ).

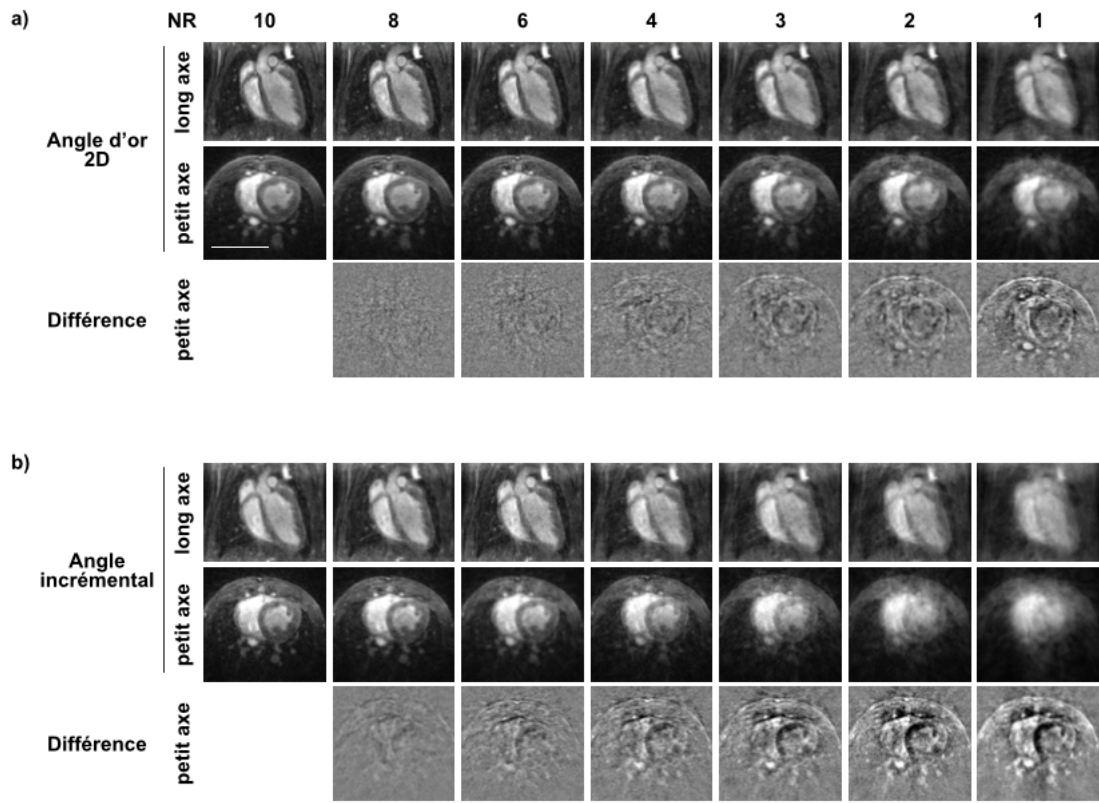
La figure 5.4.a montre la valeur moyenne de l'angle en fonction du nombre de répétitions. Les deux méthodes permettent d'obtenir des résultats quasi-identiques avec des valeurs inférieures à  $2^\circ$  pour un nombre de répétitions supérieur à 7 puis qui augmentent jusqu'à  $9^\circ$  pour une seule

répétition. En revanche, en ce qui concerne l'écart-type de la valeur de l'angle, la méthode avec l'angle d'or 2D permet d'obtenir des valeurs toujours plus faibles par rapport à la méthode utilisant l'angle incrémental.



**FIGURE 5.4:** *Mesure de la densité de répartition des projections.* Graphiques représentant (a) la moyenne et (b) l'écart-type des angles entre les projections les plus proches dans une même partition, en fonction du nombre de NR utilisés pour la reconstruction. Les paramètres sont affichés pour la répartition incrémentale des projections et selon l'angle d'or 2D.

Des images représentatives reconstruites en vue long et petit axes sont montrées sur la figure 5.5 obtenues avec les deux méthodes de répartition des projections sur une souris saine et avec un nombre de répétitions décroissant.



**FIGURE 5.5:** *Influence de la trajectoire sur la qualité des images en fonction du sous-échantillonnage.* Images long et petit axes d'un coeur de souris saine reconstruites avec un nombre décroissant de répétitions (NR) avec : **a)** une répartition selon l'angle d'or 2D **b)** une répartition selon l'angle incrémental. Une image de différence est aussi présentée sur la dernière ligne. La barre d'échelle représente 10 mm.

Avec le nombre maximum de répétitions ( $NR = 10$ ), les images obtenues sont de qualités comparables. Le sang à l'intérieur du coeur apparaît avec un signal parfaitement homogène et sans artefact de flux. Le rapport contraste-sur-bruit entre le sang et le myocarde est d'environ 15 avec les deux méthodes (figure 5.6). En diminuant le nombre de répétitions, la qualité des images décroît plus rapidement avec la méthode incrémentale. Ceci est également visible sur les images de différences obtenues par soustraction de l'image avec  $NR = 10$  avec les images obtenues avec des NR plus faibles. La résolution spatiale des images est dégradée et le contraste-sur-bruit entre le sang et le myocarde diminue plus fortement sur les images obtenues avec l'angle incrémental (figure 5.6). En diminuant nettement le nombre de répétitions ( $NR = 2$  et  $1$ ), la visualisation des ventricules et des parois du myocarde reste possible avec la méthode d'angle d'or 2D mais impossible avec l'autre méthode.

| CSB<br>(sang-myocarde) | NR = 10    | NR = 8     | NR = 6     | NR = 4    | NR = 3    | NR = 2    | NR = 1    |
|------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Angle incrémental      | 14.0 ± 0.9 | 10.6 ± 1.2 | 9.6 ± 1.8  | 7.5 ± 1.9 | 3.2 ± 1.7 | 5.5 ± 1.6 | 1.8 ± 1.9 |
| Angle d'or 2D          | 15.3 ± 1.0 | 13.0 ± 0.9 | 10.6 ± 1.2 | 8.9 ± 1.5 | 9.0 ± 1.0 | 9.8 ± 1.9 | 8.1 ± 1.8 |

FIGURE 5.6: *Tableau des valeurs de CSB entre les méthodes de répartition d'angle d'or 2D et incrémentale. Les mesures de CSB ont été effectuées entre le sang et le myocarde pour différentes valeurs de sous-échantillonnage (NR = 10 à 1).*

La flexibilité de cette méthode d'auto-synchronisation permet d'augmenter le nombre d'images ciné reconstruites à partir d'un même jeu de données. L'écart-type de l'angle entre les projections pour chaque méthode de répartition des projections est représenté dans la figure 5.7 en fonction du nombre d'images ciné reconstruites. Les données utilisées dans chaque graphique correspondent à cette mesure effectuée sur des données avec un nombre de répétitions décroissant (NR égale à 10, 8, 6 et 4). La méthode d'angle d'or 2D reste plus efficace et l'écart de la valeur reste stable entre les deux méthodes jusqu'à un nombre d'images ciné égal à 20. Après cette valeur, les deux techniques présentent des valeurs qui se rapprochent.

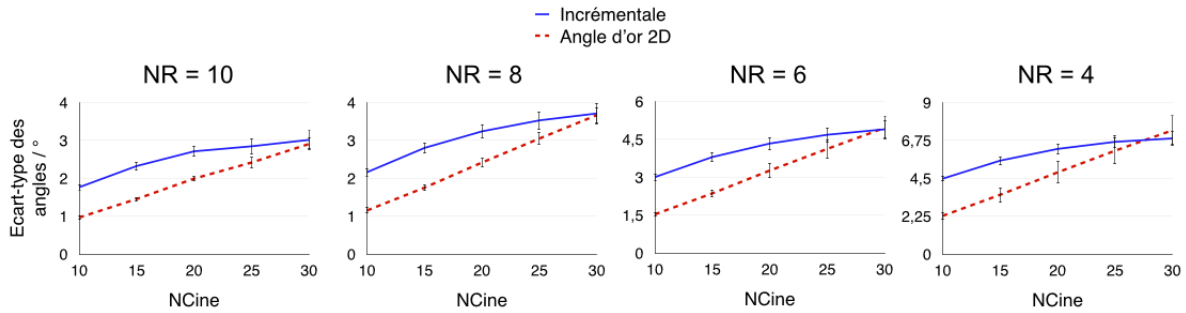


FIGURE 5.7: *Quantification de l'écart-type des angles en fonction de nombre d'images ciné reconstituées. Graphique représentant l'écart-type des angles entre les projections les plus proches dans une même partition en fonction du nombre de volumes ciné reconstruits pour la répartition incrémentale et selon l'angle d'or 2D. Les mesures sont représentées en fonction du nombre de répétitions (NR) utilisé pour la reconstruction.*

## 5.4 Imagerie d'un modèle sain de souris par rapport à un modèle d'infarctus du myocarde aiguë

L'imagerie des souris a été effectuée à 7 Tesla avec une antenne surfacique à 4 éléments. Les paramètres d'acquisitions sont les suivants : TR/TE = 4/0.552 ms, type d'excitation radiofréquence/durée/angle d'excitation = hermite/0,3 ms/15°, champ de vue = 20 x 20 x 15

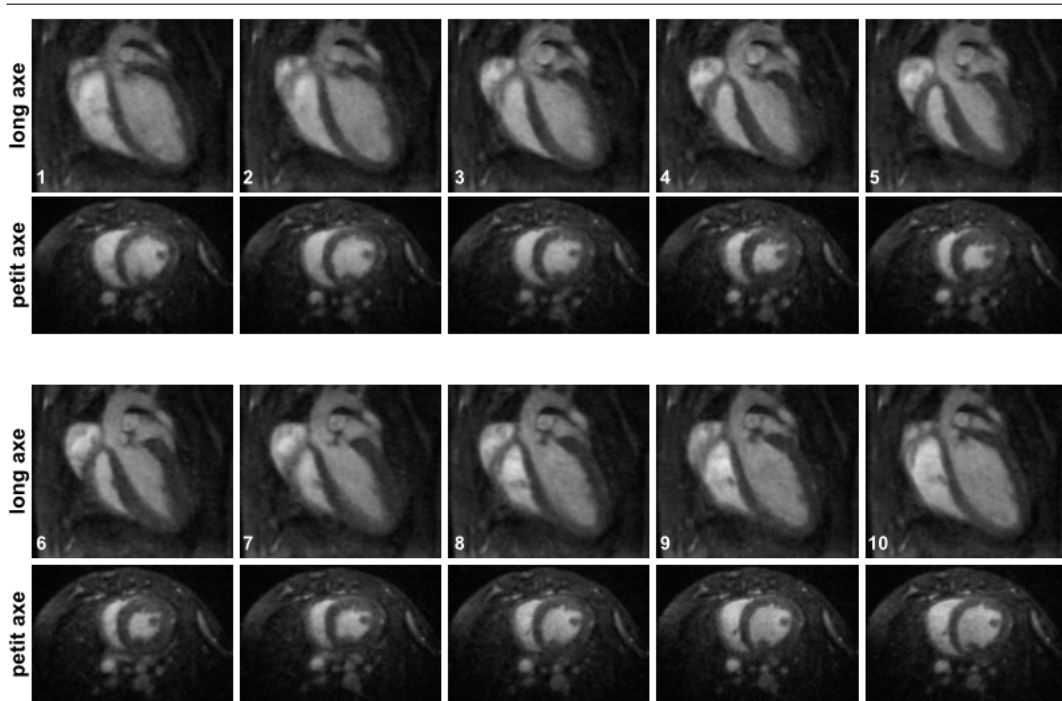
mm, matrice dans le plan = 128 x 128, nombre de partitions = 96, nombre de projections par partition = 402, bande passante de réception = 781 Hz/Pixel, nombre de répétitions = 10, temps d'acquisition total : 25 min 43 sec, 3 points recueillis pour l'écho-navigateur.

Des souris OF1 saines (n=4) et avec un infarctus du myocarde (n=4) avec un poids compris entre 37 et 40g ont été imagées. Les souris ont été injectées avec un volume de 150  $\mu L$  de Sinerem (Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) à une concentration de 200  $\mu mol$  Fe/kg avant le positionnement dans l'imageur.

### 5.4.1 Qualité des images

La figure 5.8 montre les 10 images ciné en orientation long et petit axes obtenues chez une souris saine avec un nombre de répétitions égale à 6. La figure 5.9 montre les images obtenues sur une souris avec une ischémie sévère du myocarde. La vue long axe est montrée sur la première ligne (5.9.a) et des coupes aux positions b, c et d (indiquées sur la figure 5.9.a.1) sont montrées sur les autres lignes.

Sur les deux types de souris, le sang apparaît avec un signal intense et homogène sans artefact de flux, quel que soit le moment du cycle cardiaque. Grâce à l'acquisition 3D, l'entièreté de la zone ischémisée chez les souris pathologiques peut être délimitée sur les différentes orientations des images (voir flèches sur la figure 5.9).

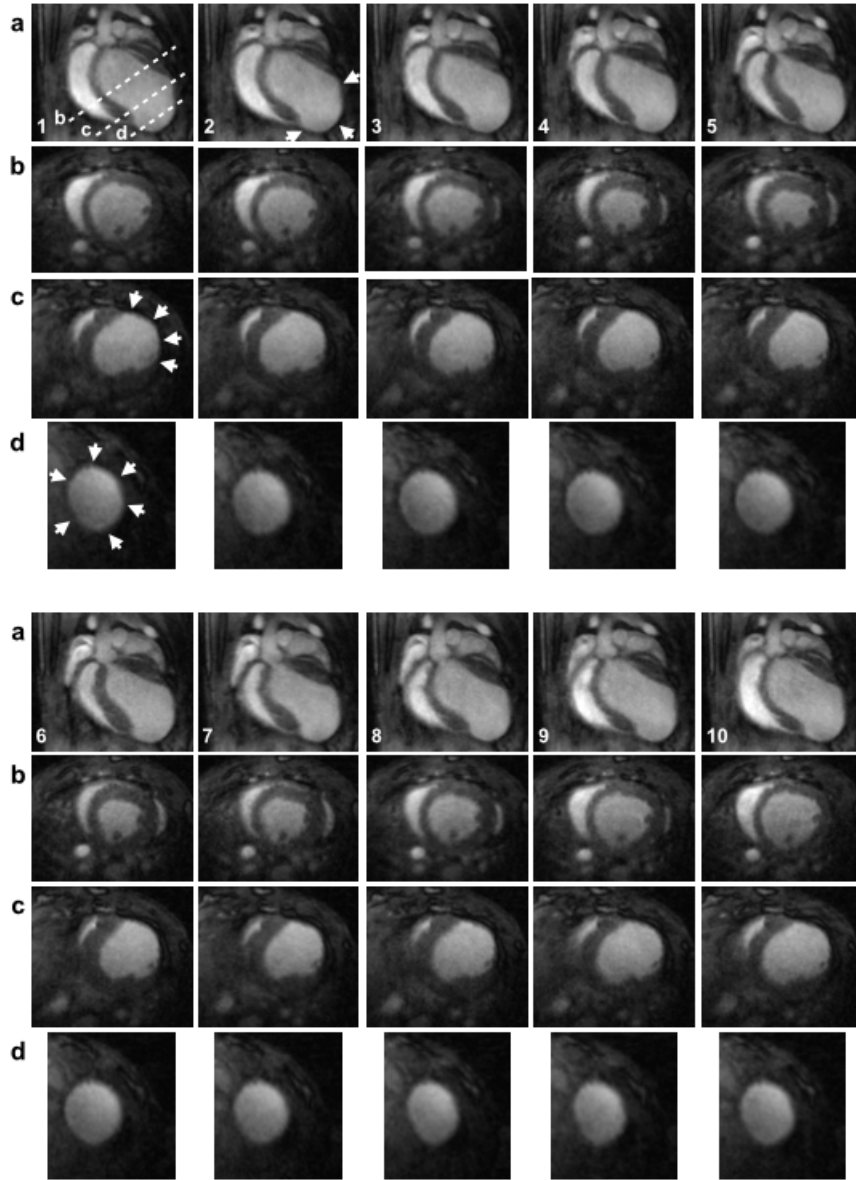


---

**FIGURE 5.8:** *Images 3D obtenues sur une souris saine avec la séquence 3D-SOS UTE auto-synchronisée. 10 images ciné 3D (orientation long axe et orientation petit axe) obtenues chez une souris saine avec la séquence 3D-SOS UTE auto-synchronisée, la répartition des projections par la méthode de l'angle d'or 2D et un nombre de répétitions  $NR = 6$ .*

---





**FIGURE 5.9:** Images 3D-t obtenues sur une souris avec un infarctus du myocarde avec la séquence 3D-SOS UTE auto-synchronisée. 10 images ciné 3D obtenues chez une souris avec un infarctus du myocarde avec la séquence 3D-SOS UTE auto-synchronisée ; la répartition des projections par la méthode de l'angle d'or et un nombre de répétitions  $NR = 6$ . Ligne a) orientation long axe. La position des coupes montrées en b) c) et d) apparaît sur l'image 1.a). Les flèches indiquent la zone ischémique.

#### 5.4.2 Quantification de la fonction cardiaque.

Les volumes du ventricule gauche en fin de diastole et de systole ont été mesurés puis la fraction d'éjection calculée à partir des images acquises sur les souris saines et pathologiques.

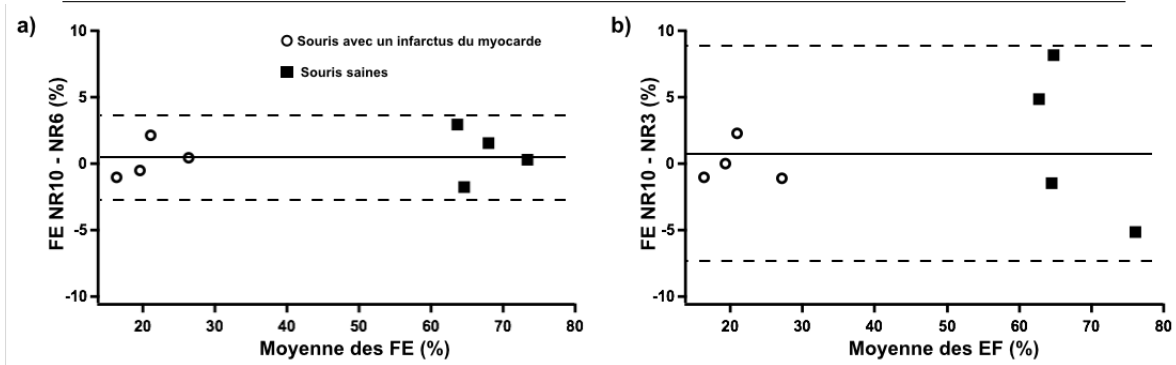


Les valeurs moyennes de la fraction d'éjection, du volume de fin de diastole et de fin de systole du ventricule gauche apparaissent fortement différentes entre les deux types de souris pour la valeur  $NR = 10$  (voir figure 5.10)

|                             | FE (%)         | VD ( $\mu$ L)    | VS ( $\mu$ L)    |
|-----------------------------|----------------|------------------|------------------|
| <b>Souris saines</b>        | $67.7 \pm 4.4$ | $42.1 \pm 7.1$   | $13.7 \pm 3.8$   |
| <b>Souris pathologiques</b> | $20.7 \pm 4.7$ | $147.1 \pm 19.2$ | $116.1 \pm 15.4$ |

**FIGURE 5.10:** *Tableau des volumes et fractions d'éjection pour les souris saines et pathologiques. Valeurs moyennes de la fraction d'éjection (FE), du volume de fin de diastole (VD) et du volume de fin de systole (VS) obtenues chez les souris saines et les souris avec un infarctus du myocarde.*

Les mesures ont aussi été réalisées sur les images reconstruites avec  $NR = 6$  et 3. Les données avec  $NR = 10$  ont été prises comme référence. Les données obtenues avec  $NR = 6$  sont extrêmement proches des données obtenues avec  $NR : 10$  pour les deux types de souris. En revanche, avec  $NR = 3$  les données obtenues sur souris saines apparaissent plus dispersées comme le montre le graphique de Bland-Altman sur la figure 5.11.



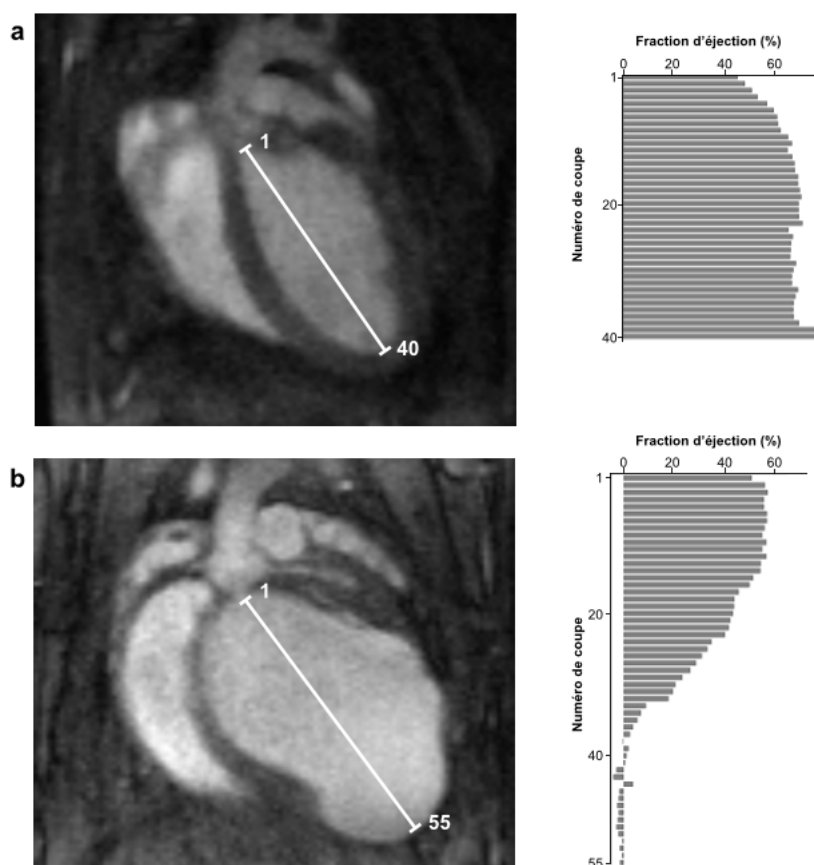
**FIGURE 5.11:** *Graphique de Bland-Altman de la fraction d'éjection. a)  $NR = 6$  et b)  $NR = 3$  en comparaison à  $NR = 10$ . Les carrés pleins indiquent les souris saines et les ronds vides les souris avec infarctus du myocarde.*

### 5.4.3 Quantification de la fonction cardiaque en fonction de la zone du coeur.

Grâce au caractère 3D des données et aux résolutions isotropes obtenues, les analyses volumiques et de fractions d'éjection peuvent être réalisées coupe à coupe du haut jusqu'au bas du coeur. Pour la souris saine montrée sur la figure 5.12.a le coeur est ainsi divisé en 40 coupes.

La fraction d'éjection apparaît quasi constante tout le long du grand axe et avec des valeurs aux alentours de la fraction d'éjection moyenne. Des profils identiques ont été observés sur les autres souris saines.

Pour la souris avec un infarctus du myocarde montrée sur la figure 5.12.b, le coeur est divisé en 55 coupes. La valeur de fraction d'éjection dans le haut du coeur est comparable à la souris saine environ jusqu'à la coupe 15. Elle diminue ensuite fortement pour être nulle à partir de la coupe 40.



**FIGURE 5.12:** *Analyse de la fraction d'éjection en fonction de la position dans le coeur.* Les données présentées correspondent à une souris saine (a) et à une souris avec un infarctus du myocarde (b). Le segment représenté sur les images est perpendiculaire à la position des coupes.

## 5.5 Discussion

Une méthode d'imagerie 4D pour la mesure de la fonction du ventricule gauche chez la souris a été développée et utilisée pour la caractérisation de souris saines et de souris atteintes d'un infarctus sévère du myocarde. La méthode se base sur un encodage hybride, radial à temps

d'écho ultracourts dans la dimension du plan et cartésien dans la dimension de coupe.

L'utilisation de l'encodage cartésien dans la 3ème dimension a plusieurs avantages. Le premier est qu'il permet de réaliser une sélection de coupe relativement fine et ainsi obtenir un signal d'auto-synchronisation cardiaque [69]. En effet, avec une méthode UTE purement radiale (3D-UTE) le signal d'auto-synchronisation cardiaque est noyé dans le signal d'un large volume, même après injection d'USPIO (données non montrées) et il n'apparaît pas assez intense pour extraire le rythme cardiaque de l'animal. Avec la séquence proposée, le signal d'écho-navigateur est lu pendant le gradient de refocalisation de coupe. Contrairement aux séquences UTE 2D classiques, le premier point du signal UTE [81, 80], échantillonné au centre de l'espace-k ne peut être utilisé comme écho-navigateur. Il est en plus nécessaire d'ajouter une table de codage dans la direction de coupe. Le temps d'écho est ainsi rallongé en 3D. Toutefois, en compressant la séquence et en utilisant des gradients de codage intenses, il a été possible de limiter le temps d'écho à environ 0.5 ms. Avec cette méthode, comme déjà proposé avec les séquences 2D, le signal d'écho-navigateur est lu à chaque TR contrairement à certaines études chez l'homme [90] et le petit animal [78] où le signal de l'écho-navigateur n'est lu que périodiquement (tout les 4 ou 10 TR). Cela permet, chez la souris où le rythme cardiaque est extrêmement élevé, d'identifier avec précision le signal de synchronisation cardiaque.

L'autre avantage de cette séquence utilisant un encodage cartésien dans la direction de coupe est la possibilité de limiter le champ de vue dans la troisième direction et ainsi le temps d'acquisition. Néanmoins, malgré une coupe limitée en épaisseur, le sang dans les cavités cardiaque apparaît saturé. Il n'est pas possible de visualiser le sang dans le ventricule gauche de l'animal contrairement aux acquisitions en 2D qui avec des coupes environ 10 fois plus fines bénéficient d'un effet temps-de-vol. Comme dans plusieurs autres études réalisées en 3D chez le petit animal, il a donc été nécessaire de rehausser le signal du sang avec un agent de contraste [60, 61].

Comme déjà montré précédemment, un agent de contraste à base de fer a été utilisé [82]. En effet, ces agents présentent l'avantage d'avoir une forte rémanence vasculaire et de générer un contraste positif avec les séquences UTE, même à hauts champs magnétiques [57]. Du fait de l'autorisation FDA du Ferumoxytol comme supplément en fer pour les patients victimes d'anémies chroniques, ces agents connaissent un regain d'intérêt pour l'angiographie chez l'homme et l'animal [91]. L'augmentation du temps d'écho ( $TE = 0.552$  ms) d'un facteur 15 environ par rapport aux travaux publiés récemment ( $TE = 0.031$  ms), a peu d'influence sur le signal généré avec les concentrations utilisées dans cet article. Le sang conserve un signal intense tout au long de l'expérience. En effet, grâce à l'encodage SOS-UTE 3D, le temps d'écho de la séquence reste bien en dessous de la milliseconde. De plus, ce type d'encodage rend la séquence peu sensible aux artefacts de mouvements et aux artefacts de flux (même dans sa version 3D). Une

synchronisation respiratoire n'a donc pas besoin d'être mise en place. Ainsi, le signal du sang apparaît homogène tout au long du cycle cardiaque et chez les deux modèles de souris. Ceci permet de réaliser une segmentation sans ambiguïté et d'obtenir une mesure précise du volume des ventricules.

Les séquences à TE ultracourts sont également favorables au sous-échantillonnage. Il n'est donc pas nécessaire de générer un espace de Fourier complet pour obtenir une image. Ainsi dans le cas d'une reconstruction retrospective, la combinaison de cet encodage permet de générer des images de bonne qualité sans répondre au critère de Nyquist. Cependant, avec une trajectoire classique de type incrémental, la répartition des projections obtenues n'est pas parfaitement homogène, en particulier avec un nombre de répétitions faibles. Cela se traduit par l'apparition d'artefacts typiques de l'encodage radial (artefact de « streaking »). Afin d'améliorer cette situation, une trajectoire pseudo-aléatoire basée sur l'angle d'or (ou golden angle) de chaque disque a été implantée. Comme montré ici, l'utilisation de celle-ci en combinaison avec la méthode de reconstruction rétrospective permet d'obtenir une répartition plus homogène des projections à l'intérieur d'une partition. Ainsi, des images 3D fortement sous échantillonnées peuvent être obtenues avec une meilleure résolution spatiale. Ceci peut être utilisé pour limiter le temps d'acquisition des images, pour compenser des données perdues par un mauvais signal de l'écho-navigateur ou enfin pour reconstruire un nombre plus important d'images ciné par cycle cardiaque. Ici, seul un encodage aléatoire a été utilisé à l'intérieur de chaque empilement. Du fait du caractère 3D de la séquence, il pourrait être envisagé d'étendre ce caractère pseudo-aléatoire entre les différents empilements pour encore plus limiter les artefacts de reconstruction.

En combinant les différents avantages de la séquence développée, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des images 3D ciné sans synchronisation ECG chez la souris saine et la souris avec un infarctus du myocarde sévère. Le signal d'auto-synchronisation, après injection de nanoparticules de fer, s'est montré de qualité suffisante, même chez les souris avec un infarctus. Des résolutions élevées ont été atteintes dans les 3 dimensions de l'espace et permettent ainsi de décrire les modèles pathologiques beaucoup plus finement que ce qui était jusqu'à aujourd'hui décrit dans la littérature. En effet, en imagerie 2D l'épaisseur de coupe est en général limitée à 0,8 mm [73, 81], le nombre de coupe utilisé sur le coeur entier est au maximum de 10. Ici, 40 pseudo-coupes reconstruites peuvent être utilisées pour déterminer les paramètres fonctionnels cardiaques chez les souris saines et 55 chez les souris avec un infarctus du myocarde. Grâce à ces données, la pathologie peut être décrite en détail dans les 3 dimensions du coeur. La méthode utilisée permet également de limiter le temps d'acquisition des séquences, paramètre primordiale lors d'études chez des animaux fragiles. Le nombre de répétitions fixé initialement à 10 (temps d'acquisition = 25 min 43 sec) peut ainsi être limité avec très peu de perte en qualité d'image et ainsi obtenir un temps d'acquisition de 15 min 26 sec pour  $NR = 6$ . La mesure des

paramètres fonctionnels reste extrêmement robuste. En diminuant ce nombre de répétitions à 3 (temps d'acquisition = 7 min 52 sec) l'erreur devient plus importante mais reste acceptable.

En résumé, dans ce travail nous présentons une méthode, rehaussée par des nanoparticules de fer, pour l'imagerie ciné 3D du coeur de souris avec une séquence hybride radiale-cartésienne à TE ultracourt. La technique utilise une méthode d'auto-synchronisation couplée à un encodage pseudo-aléatoire des données et permet de mesurer les paramètres fonctionnels cardiaques chez des souris saines et avec un infarctus du myocarde avec des résolutions spatiales encore inégalées et un temps d'acquisition de l'ordre de 15 minutes.

## 5.6 Limitation

La position du coeur par rapport aux canaux de l'antenne influence le signal d'écho-navigateur, il est donc nécessaire de sélectionner le canal optimal permettant la visualisation et l'extraction des pics.

Il peut également arriver que le signal d'écho-navigateur soit trop faible et nécessite donc une modification de la position de l'animal ou des paramètres d'acquisitions, par exemple une réduction de champ de vue selon la direction de coupe centrée sur le coeur.

## 5.7 Perspectives

1. La principale amélioration à apporter à ce travail se situe au niveau du traitement du signal d'écho-navigateur pour permettre une extraction totalement automatique des pics cardiaques, c'est-à-dire sans intervention d'un opérateur. Plusieurs stratégies sont à explorer comme la convolution avec un autre type de filtre dont les paramètres seront adaptés aux variations du signal spécifiques des données chez le petit animal. Une autre alternative serait d'utiliser une corrélation croisée entre les signaux des différents canaux de l'antenne.
2. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'utilisation de stratégies permettant d'améliorer la résolution spatiotemporelle comme les filtres temporels présentés dans le chapitre 3 ou bien avec des méthodes d'accélération de type kt-space puisque l'aspect rétrospectif permet de remplir de manière "aléatoire" les espaces au cours du temps [80].
3. L'ajout de la troisième dimension permet de multiplier les possibilités de quantification. Cependant des outils de traitement et d'analyse de données restent à développer pour permettre des études de plus grandes cohortes par exemple dans le cas d'études visant à quantifier la réponse à des traitements pharmacologiques ou à des méthodes de reperfusion du coeur dans le cas d'infarctus ou d'ischémie.

# Chapitre 6

## Imagerie de flux 4D du système cardiovasculaire de la souris rehaussée par des nanoparticules de fer avec une séquence UTE.

### 6.1 Contexte

L'accès à des paramètres fonctionnels de manière non invasive est un des enjeux des méthodes d'imagerie moderne. Leur intérêt en terme de diagnostic et de pronostic a déjà été démontré au travers de nombreuses applications dans le domaine cardiovasculaire chez l'homme. Dans cette thèse, l'intérêt d'une méthode de mesure de flux pour la caractérisation qualitative d'un modèle préclinique de pathologie vasculaire a également été montré.

Parmi les méthodes quantitatives de mesure de flux, l'imagerie de phase 4D (3D + t), "4D Flow MRI" est la plus prometteuse et est actuellement la plus répandue en clinique. Son champ d'applications s'élargit d'année en année avec l'étude de pathologies cérébrales [92, 93], rénales [94], hépatiques [95], cardiaques [96, 97] ...

Cette méthode est particulièrement intéressante car elle permet à partir d'une même acquisition d'obtenir tout au long du cycle cardiaque : des images en magnitude pour visualiser des modifications anatomiques [98], des images de contraste de phase pour visualiser les flux anormaux [99], des cartes de vitesse des flux [100] qui peuvent ensuite être utilisées pour calculer d'autres paramètres hémodynamiques comme la différence de pression [101, 102] ou les contraintes de cisaillement sur les parois des vaisseaux (Wall Shear Stress : WSS)[103]. Cette méthode apparaît donc comme un important outil diagnostique en médecine mais son utilisation en routine clinique reste encore aujourd'hui fortement limitée en particulier à cause des temps d'acquisitions requis importants (10 à 20 minutes sur un coeur entier [21]).

Les problématiques liées à l'utilisation de cette méthode sont exacerbées dans le cas de

l'imagerie préclinique et en particulier chez la souris. En effet, le faible rapport signal-sur-bruit ainsi que le nombre réduit de canaux des antennes à disposition sur les systèmes d'imagerie précliniques limitent l'utilisation de méthodes d'accélération parallèle. Le temps d'acquisition d'une image de flux 4D devient ainsi prohibitif. De plus, la présence de flux importants (supérieurs à  $1 \text{ m.s}^{-1}$ ) dans des vaisseaux de petites tailles et avec une anatomie complexe a pour effet de favoriser le déphasage intravoxel des spins et donc l'apparition d'artefacts de perte de signal sur les images. Pour réduire ces artefacts, la méthode la plus simple est de réduire le temps d'écho [104, 105]. L'amélioration des systèmes de gradients que ce soit en terme d'intensité ou de temps de montée, a permis d'atteindre des valeurs de temps d'écho inférieures à 2 ms en imagerie cartésienne conventionnelle. Néanmoins, ces séquences restent inférieures en terme de qualité d'images (artefacts de mouvement et de flux) par rapport aux séquences d'imagerie radiale.

Nous avons montré dans les chapitres précédents qu'en combinant des séquences à temps d'écho ultracourt (UTE) à une injection d'agent de contraste de type USPIO, il est possible de générer des images avec un très fort rapport signal-sur-bruit pour le sang et un très bon contraste-sur-bruit entre le sang et le myocarde, tout ceci sans artefact de flux ni de mouvement. De plus, ces nanoparticules possèdent une forte rémanence vasculaire, ce qui permet de conserver de forts SSB et CSB pendant au moins 1 heure.

C'est donc logiquement, que la séquence à TE ultracourt a été adaptée pour la mesure de flux par imagerie de phase 4D chez la souris. Pour cela, des gradients bipolaires ont été insérés entre l'impulsion radiofréquence non selective et la lecture du signal. Un schéma d'encodage original a été proposé afin de permettre un meilleur moyennage des vitesses en fonction de l'instant du cycle cardiaque. Cette séquence a évidemment été couplée à l'injection de nanoparticules de fer afin de rehausser le rapport signal-sur-bruit du sang. En effet, le bruit sur les cartes de vitesses des flux est inversement proportionnel au signal sur les images en magnitude.

La méthode développée a d'abord été validée sur fantôme. Les mesures de vitesses effectuées ont été comparées à celles mesurées avec une séquence cartésienne sur un fantôme de flux. L'impact de la réduction des valeurs de  $T_2^*$  dans le cas de l'utilisation de nanoparticules de fer sur la mesure des vitesses sera évalué. Cette méthode a ensuite été utilisée sur un modèle de souris afin d'évaluer les vitesses de flux à chaque instant du cycle cardiaque sur l'entièreté du système cardio-pulmonaire de l'animal. Des résultats préliminaires ont été obtenus en comparant deux populations de souris, la première exposée à des conditions hypoxiques pendant 3 semaines et l'autre en conditions normales.

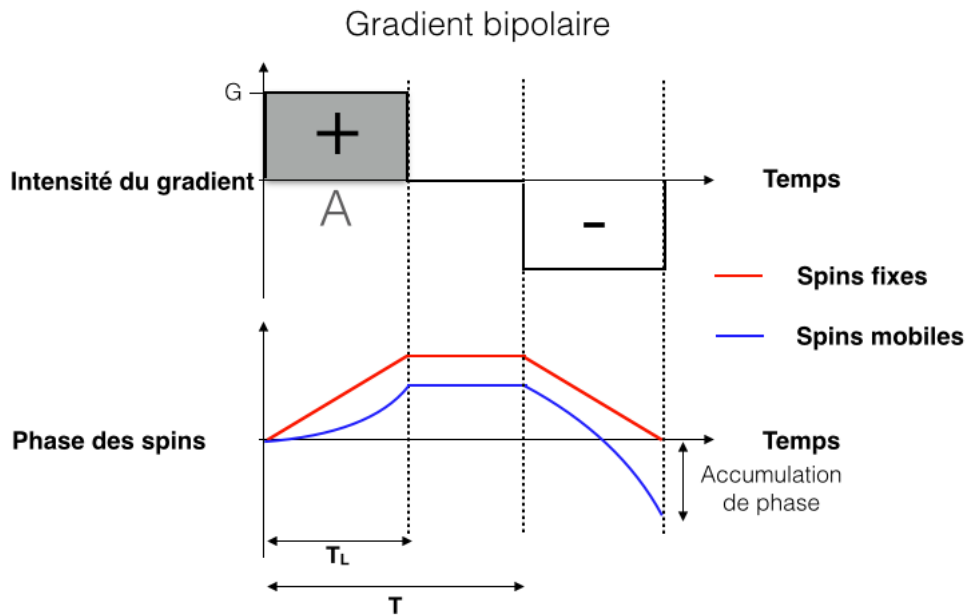


## 6.2 Stratégie de mesure de flux 4D

### 6.2.1 Introduction à la mesure de flux par imagerie de phase

#### 6.2.1.1 Encodage de vitesses

La quantification des flux grâce à la phase en IRM utilise l'ajout d'un gradient bipolaire entre l'excitation radiofréquence et la lecture du signal. La figure 6.1 montre l'effet du gradient bipolaire d'encodage de vitesses sur des spins fixes et mobiles et en particulier l'accumulation de la phase. On observe qu'à la fin du gradient bipolaire la phase des spins fixes retourne à sa position initiale alors que celles des spins mobiles accumule une différence par rapport à l'état initial qui est directement proportionnelle à leur vitesse.



**FIGURE 6.1:** *Effet du gradient bipolaire sur des spins fixes et mobiles. Représentation schématique de l'évolution de la phase au cours du temps dans le cas de spins fixes et de spins mobiles sous l'influence d'un gradient bipolaire. L'accumulation de phase des spins mobiles est proportionnelle à leurs vitesses.  $T_L$  représente la durée d'un lobe et  $T$  l'intervalle de temps entre le départ des deux lobes.*

Si l'on définit la position des spins en fonction du temps de la manière suivante :

$$x(t) = x_0 + v_0 t + a_0 t^2 + \dots + \frac{1}{n!} \left( \frac{d^n x}{dt^n} \right)_{t=0} t^n \quad (\text{Eq. 6.1})$$

où  $x_0$ ,  $v_0$  et  $a_0$  représente respectivement la position, la vitesse et l'accélération initiale au temps  $t = 0$  selon la direction du gradient bipolaire. Alors l'accumulation de phase après l'application du gradient bipolaire peut se calculer grâce à l'équation suivante :

$$\phi(T) = \gamma \int_0^T G(t)x(t)dt \quad (\text{Eq. 6.2})$$

$$= \gamma(m_0(T)x_0 + m_1(T)v_0 + \frac{1}{2}m_2(T)a_0\dots) \quad (\text{Eq. 6.3})$$

où  $m$  représente le moment du gradient. Le  $n^{\text{ième}}$  moment de gradient  $m$  est défini par :

$$m_n(T) = \int_0^T G(t)t^n dt \quad (\text{Eq. 6.4})$$

Le moment du gradient  $m_0$  donne des informations sur la position des spins,  $m_1$  sur la vitesse,  $m_2$  sur l'accélération, etc. Dans notre cas, on désire mesurer la vitesse des flux, il est donc nécessaire que le moment de gradient  $m_0$  soit nul. C'est-à-dire que l'aire globale du gradient bipolaire soit égale à 0 (ce qui est le cas dans la figure 6.1). Le moment  $m_1$  représenté dans cette figure peut être calculé directement :

$$\begin{aligned} m_1 &= \int_{t=0}^{T_L} -G t dt + \int_{t=T}^{T+T_L} -G t dt \\ &= \frac{G}{2} (-T_L^2 + (T + T_L)^2 - T^2) \\ &= G T_L T \\ &= A T \end{aligned} \quad (\text{Eq. 6.5})$$

où  $T_L$  correspond à la durée d'un lobe,  $T$  à l'intervalle de temps entre le départ des deux lobes et  $A$  à l'aire d'un lobe (grisé sur la figure 6.1). Ce résultat est ici démontré à partir d'un gradient rectangulaire, mais il est généralisable à n'importe quelle forme de gradient bipolaire en les décomposant en une infinité de rectangle de largeur infinitésimale. Ce résultat s'applique donc aussi aux gradients avec une forme trapézoïdale qui est la forme de gradient la plus couramment utilisée dans les séquences.

L'accumulation de phase  $\Phi$  pour un groupe de spins ayant une vitesse constante  $v$  est donc égale à :

$$\Phi = \gamma A T v \quad (\text{Eq. 6.6})$$

Ainsi, en modifiant la valeur de l'intensité du gradient bipolaire ou sa durée d'application, il est donc possible de modifier l'écart de phase résultant des spins mobiles en fonction de leurs vitesses.

### 6.2.1.2 Quantification de la vitesse par imagerie de phase

Pour mesurer la vitesse des spins, il est nécessaire de supprimer la phase statique des tissus produite par les hétérogénéités du champ magnétique  $B_0$ . La méthode généralement employée consiste à acquérir deux images de phase avec des intensités de gradient bipolaire différentes et ensuite de les soustraire.

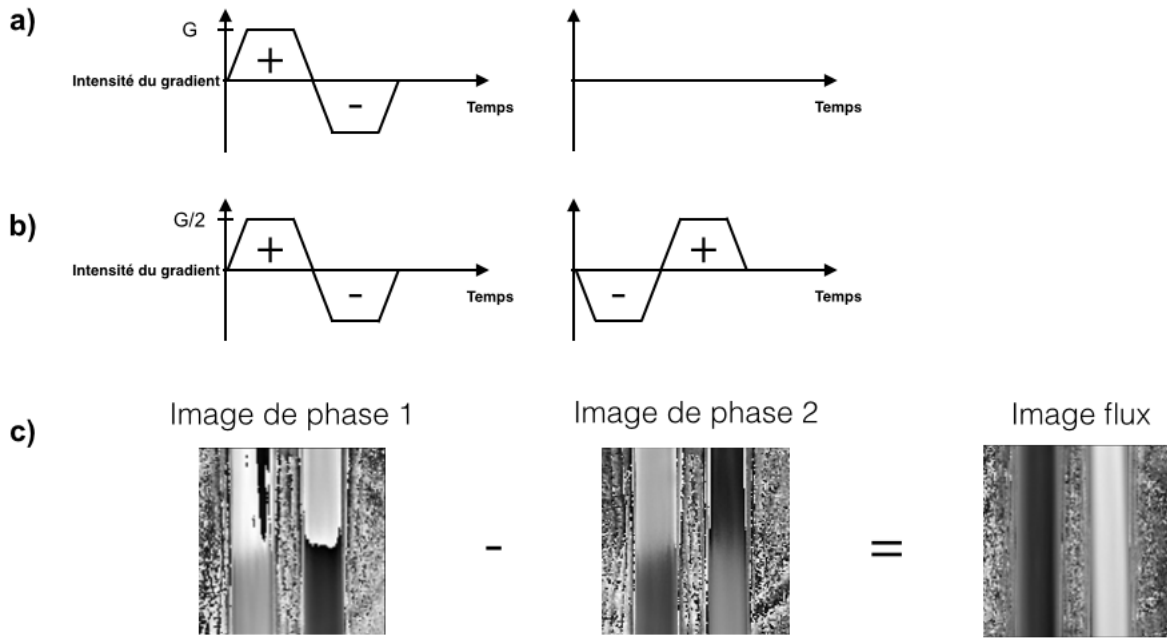
Les deux méthodes les plus employées sont représentées dans la figure 6.2.a et b. La méthode (a) est la méthode initialement proposée. Elle consiste à réaliser une image de phase avec un gradient bipolaire et à soustraire cette image à une autre image obtenue sans gradient bipolaire. Elle est encore souvent utilisée car l'image sans gradient bipolaire est moins sensible aux artefacts de déphasage dus au flux et peut être employée comme image de référence en magnitude. La méthode (b) consiste à utiliser des gradients d'intensités opposées pour l'acquisition de chacune des images. Elle permet de diviser d'un facteur 2 l'intensité maximum des gradients d'encodage des vitesses par rapport à la méthode (a). C'est cette méthode (b) décrite dans la figure 6.2.b qui a été employée pour générer les images montrées dans la figure 6.2.c. De l'eau circule dans un fantôme de flux (de bas en haut pour le tube de gauche et de haut en bas pour le tube de droite). Après soustraction des deux images acquises, la valeur de la phase apparaît homogène dans les deux tubes et avec une valeur opposée. A partir de cette image, la vitesse du flux peut être précisément mesurée à l'aide de l'équation Eq. 6.6. On trouve pour le tube de gauche une vitesse de :  $v = 0,2679 \pm 0,0063 \text{ m.s}^{-1}$  et pour le tube de droite :  $v = 0,2478 \pm 0,0104 \text{ m.s}^{-1}$ .

### 6.2.1.3 Vitesse d'encodage

Lorsque la vitesse des spins est trop importante, il est possible que leurs phases  $|\Phi| > \pi$ , on observe alors un repliement de la phase qui est problématique pour déterminer la vitesse des spins. Le paramètre de vitesse d'encodage des spins souvent noté VENC pour "Velocity ENCoding" a donc été inventé et est généralement exprimé en  $\text{cm.s}^{-1}$ . Celui-ci est fixé par l'utilisateur et correspond à la vitesse maximum qui peut être encodée sans observer de repliement de la phase. Il est donc défini à partir du moment  $\Delta m_1 = m_1(\text{image}_1) - m_1(\text{image}_2)$  :

$$\text{VENC} = \frac{\pi}{\gamma|\Delta m_1|} \quad (\text{Eq. 6.7})$$

En réalité, l'utilisateur va définir le paramètre VENC qui permettra alors de calculer l'intensité/durée des gradients bipolaires permettant d'obtenir un encodage des vitesses correspondant à cette valeur. Dans le cas des gradients trapézoïdaux présentés dans la figure 6.2 qui sont ceux implémentés dans cette séquence, l'intensité des gradients d'encodage  $G$  est définie par :



**FIGURE 6.2:** *Représentation de deux méthodes d'encodage des vitesses.* La méthode (a) consiste à recueillir une première image avec une intensité  $G$  et l'autre avec une intensité des gradients nulle. La méthode (b) consiste à inverser la polarisation des gradients bipolaires entre les deux images dont l'intensité utilisée est deux fois moindre que pour la méthode (a). Les deux méthodes permettent d'obtenir la même amplitude de codage des vitesses définies par  $\Delta m_1 = m_1(\text{image1}) - m_1(\text{image2})$ . (c) La soustraction des deux images de phase permet d'obtenir une image de mesure de flux.

$$G = \frac{\pi}{2\gamma T_L T \text{ VENC}} \quad (\text{Eq. 6.8})$$

En posant  $r$  le temps de montée et de descente des gradients et  $d$  la durée du plateau des gradients trapezoïdaux, on obtient alors  $T_L = d + r$  et  $T = d + 2r$ .

La valeur de VENC choisie par l'utilisateur doit être supérieure à la vitesse maximum supposée pour éviter tout repliement. Mais elle doit aussi être relativement proche des vitesses à observer car le paramètre de vitesse-sur-bruit (VSB) dans les cartes de vitesses (l'équivalent du signal-sur-bruit (SSB)) suit la loi suivante :

$$\text{VSB} \propto \frac{V}{\text{VENC}} \text{SSB} \quad (\text{Eq. 6.9})$$

Généralement le paramètre VENC est choisi de manière à être 30% supérieur à la vitesse maximum qui peut être observée *in vivo*.

#### 6.2.1.4 Antennes multicanaux et reconstruction des images de mesure des flux

Pour reconstruire une image réalisée avec une antenne multicanaux, la méthode couramment utilisée consiste à combiner les images en magnitude obtenues avec chacun des canaux par la méthode de racine carrée de somme des carrées. Néanmoins, avec cette stratégie l'information de phase dans l'image finale est perdue. Deux méthodes peuvent être utilisées pour obtenir des images de phase à partir de l'antenne à 4 canaux que nous avons utilisée.

Soit  $I_1$  et  $I_2$ , des images complexes qui sont acquises avec l'une des stratégies de contraste de phase définies dans la partie précédente. Ces images peuvent être représentées en utilisant leur magnitude ( $A$ ) et phase ( $\Phi$ ) respectives :

$$\begin{aligned} I_1 &= A_1 \cdot e^{i\Phi_1} \\ I_2 &= A_2 \cdot e^{i\Phi_2} \end{aligned} \quad (\text{Eq. 6.10})$$

La carte de contraste de phase  $\Delta\Phi$  pour une antenne à un élément peut alors se calculer de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \Delta\Phi &= \arg(I_1) - \arg(I_2) \\ &= \arg(A_1 e^{i(\Phi_1)}) - \arg(A_2 e^{i(\Phi_2)}) \\ &= \Phi_1 - \Phi_2 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 6.11})$$

Cette équation peut être étendue à des données recueillies avec une antenne multicanaux où l'opération de différence de phase est effectuée après la combinaison de tous les canaux individuellement.

$$\begin{aligned} \Phi_1 &= \arg\left(\sum_1^n A_{1,n} \cdot e^{i\Phi_{1,n}}\right) \\ \Phi_2 &= \arg\left(\sum_1^n A_{2,n} \cdot e^{i\Phi_{2,n}}\right) \\ \Delta\Phi &= \Phi_1 - \Phi_2 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 6.12})$$

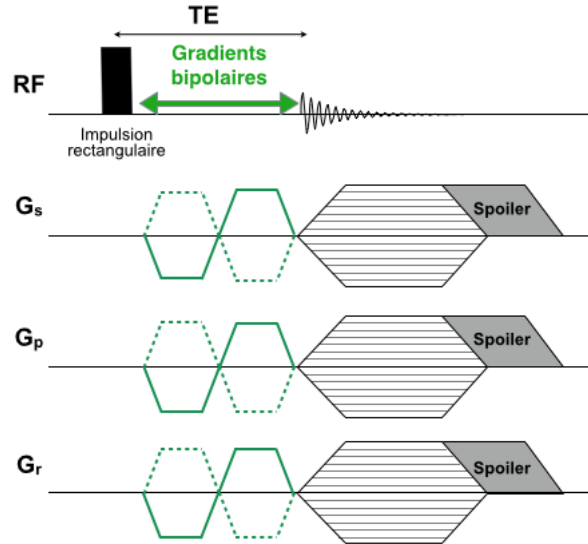
Une autre méthode disponible décrite par Bernstein et al [106] consiste à effectuer l'opération de différence de phase individuellement pour chaque canal puis d'additionner les données avant de générer la carte de phase :

$$\Delta\Phi = \arg\left(\sum_1^n A_{1,n} \cdot A_{2,n} \cdot e^{i(\Phi_{1,n} - \Phi_{2,n})}\right) \quad (\text{Eq. 6.13})$$

Dans ce chapitre, la méthode employée est la méthode de Bernstein qui s'avère donner de

meilleurs résultats.

### 6.2.2 Chronogramme de la séquence 4D UTE de contraste de phase



**FIGURE 6.3:** Chronogramme de la séquence 4D UTE de contraste de phase. Des gradients bipolaires (en vert) sont présents entre l'excitation radiofréquence non-sélective et la lecture du signal. La polarité et l'intensité des gradients bipolaires sont définies en fonction de la méthode d'encodage des vitesses employée.

Afin d'encoder les vitesses dans les 3 directions de l'espace et en fonction du rythme cardiaque, une nouvelle séquence d'imagerie de flux a été développée.

Cette séquence décrite dans la figure (6.3) est basée sur la séquence 3D UTE présentée dans le chapitre 4. Des gradients bipolaires de codage de vitesses (en vert) ont été introduits entre l'impulsion radiofréquence et la lecture du signal. La lecture du signal se fait de manière radiale en partant du centre de l'espace de Fourier. La trajectoire des projections (qui sont des rayons dans le cas des séquences UTE) est la même que celle décrite dans le chapitre 4, elle permet de positionner les derniers points de chaque projection en suivant une trajectoire spiralée sur la surface d'une sphère.

En utilisant des intensités de gradients élevées, il est possible de limiter le temps d'applications des gradients bipolaires. Dans notre cas, des valeurs de VENC de  $0.6 \text{ m.s}^{-1}$  peuvent être atteintes pour une durée de gradient de 0,421 ms correspondant à des intensités de gradients de 52 % par rapport à l'intensité maximum des gradients de  $660 \text{ mT.m}^{-1}$ . Associé à la durée réduite de l'impulsion de radiofréquence, les valeurs de TE obtenues restent faibles entre 0.450 et 0.550 ms. Les avantages liés au temps d'écho ultracourt restent ainsi vrais pour cette

séquence.

### 6.2.2.1 Gradients de codage de vitesses

Les gradients bipolaires utilisés dans ce travail sont des gradients trapézoïdaux définis par leurs temps de montée  $r$ , la durée du plateau  $d$  et l'intensité maximum  $G$ . La polarité du premier lobe peut être positive ou négative correspondant respectivement aux traits pointillés et pleins sur la figure 6.3.

Pour mesurer la vitesse selon les 3 directions de l'espace, il est nécessaire d'encoder les vitesses selon les 3 axes. Ceci requiert au minimum 4 acquisitions avec des combinaisons de gradients bipolaires différentes. Plusieurs combinaisons de gradients bipolaires peuvent être utilisées 6.4 : 4-points standard, 4-points symétrique, 4-points Hadamard.

| Acquisition | 4-points standard |    |    | 4-points symétrique |    |    | 4-points Hadamard |    |    |
|-------------|-------------------|----|----|---------------------|----|----|-------------------|----|----|
|             | x                 | y  | z  | x                   | y  | z  | x                 | y  | z  |
| 1           | 0                 | 0  | 0  | -1                  | -1 | -1 | -1                | -1 | -1 |
| 2           | +1                | 0  | 0  | +1                  | -1 | -1 | +1                | +1 | -1 |
| 3           | 0                 | +1 | 0  | -1                  | +1 | -1 | +1                | -1 | +1 |
| 4           | 0                 | 0  | +1 | -1                  | -1 | +1 | -1                | +1 | +1 |

**FIGURE 6.4:** *Tableau représentant la polarité des gradients bipolaires pour 3 méthodes : 4-points standard, 4-points symétrique et 4-points Hadamard. Pour obtenir le même encodage des vitesses pour la méthode standard, l'intensité des gradients bipolaires est 2 fois plus importante que pour les deux autres méthodes.*

### 6.2.2.2 Reconstruction des cartes de vitesses

Pour obtenir les cartes de vitesses à partir des reconstructions de chaque acquisition, la combinaison des données est différente en fonction de la méthode de codage employée. Pour les méthodes standard et symétrique, les cartes de vitesses ( $V_x, V_y, V_z$ ) sont obtenues en combinant les cartes de phase des acquisitions, notées  $Acq_i$  ( $i=1, 2, 3$  ou  $4$ ) selon la méthode suivante :

$$\begin{aligned}
 V_x &= (Acq_2 - Acq_1) \frac{VENC}{\pi} \\
 V_y &= (Acq_3 - Acq_1) \frac{VENC}{\pi} \\
 V_z &= (Acq_4 - Acq_1) \frac{VENC}{\pi}
 \end{aligned} \tag{Eq. 6.14}$$



Pour la méthode d'encodage Hadamard, chaque carte de vitesses ( $V_x, V_y, V_z$ ) combine toutes les données acquises selon la méthode suivante :

$$\begin{aligned} V_x &= (-Acq_1 + Acq_2 + Acq_3 - Acq_4) \frac{VENC}{\pi} \\ V_y &= (-Acq_1 + Acq_2 - Acq_3 + Acq_4) \frac{VENC}{\pi} \\ V_z &= (-Acq_1 - Acq_2 + Acq_3 + Acq_4) \frac{VENC}{\pi} \end{aligned} \quad (\text{Eq. 6.15})$$

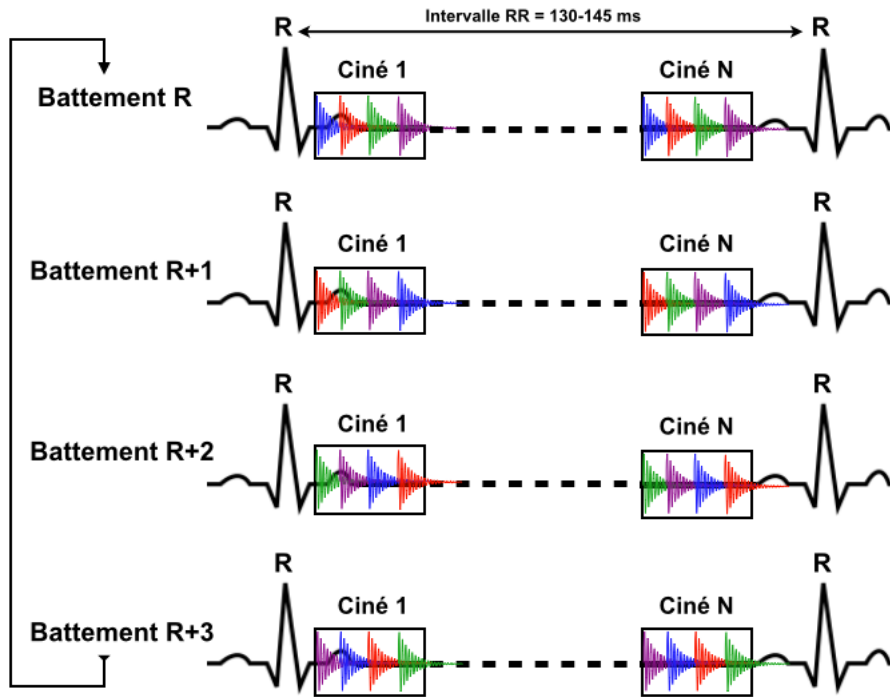
Les méthodes 4-points symétrique et Hadamard ont été testées. En effet, elles permettent de réduire l'intensité maximale des gradients d'un facteur 2 par rapport à la méthode standard pour la même valeur de VENC. Il est donc possible en utilisant 100 pourcents de l'intensité des gradients de réduire la durée des gradients de codage de vitesses et par conséquent le temps d'écho de la séquence.

Finalement, le choix définitif s'est porté sur la méthode symétrique. En effet, la plage dynamique des vitesses qui peuvent être mesurées avec la méthode Hadamard sans obtenir de repliement est dépendante de la direction de la vitesse des flux. Il est ainsi possible d'obtenir un repliement de la phase si la vitesse est supérieur à  $v = VENC/\sqrt{2}$  selon 2 directions d'encodage des vitesses [107] contrairement à la méthode d'encodage symétrique.

### 6.2.3 Stratégie d'encodage 4D de vitesses des flux

Pour mesurer les vitesses de flux en fonction du cycle cardiaque, la séquence est synchronisée prospectivement sur l'onde R de l'ECG. Au cours d'un cycle cardiaque, NCine phases sont reconstruites (Ciné 1, Ciné 2, ..., Ciné N). Chaque phase est reconstruite à partir de 4 signaux IRM permettant d'encoder la vitesse selon les 3 dimensions avec la méthode 4-points symétrique. Tous les signaux recueillis au cours du même battement de coeur ont la même trajectoire, celle-ci est définie selon la méthode présentée dans le chapitre 4. Les couleurs des signaux IRM qui sont représentées sur la figure 6.5 permettent de définir la polarité des gradients bipolaires qui sont utilisés en accord avec les couleurs des acquisitions représentées dans la figure 6.4.

L'ordre d'encodage des signaux IRM dans chaque phase cardiaque est déplacé d'une étape à chaque battement de coeur, puis réinitialisé après le 4<sup>ème</sup> battement. Cette stratégie permet de recueillir à chaque battement de coeur les projections permettant d'encoder les trois directions avec une même trajectoire. Le changement d'ordre d'encodage d'un battement cardiaque à l'autre permet quant à lui de moyenner le mouvement et les modifications de vitesses sur les phases cardiaques qui seront reconstruites.



**FIGURE 6.5:** *Schéma d'acquisition des données de flux 4D. Les acquisitions sont synchronisées prospectivement sur le rythme cardiaque. Chaque couleur de FID correspondant à l'utilisation de gradient bipolaire en accord avec la figure 6.4.*

#### 6.2.4 Correction des erreurs de phase/vitesse

Lors de l'acquisition des images de flux, des erreurs de phase sont souvent observées et engendrent des erreurs sur les mesures de flux. Ces erreurs proviennent principalement de 3 sources : les courants de Foucault [108], les gradients concomittants [109] et les distorsions du champ de gradient provenant de la géométrie des bobines de gradients. [110].

Diverses méthodes existent pour corriger ces erreurs. Dans ce chapitre la méthode décrite par Chernobelsky et al [111] a été implémentée car elle permet de corriger les erreurs provoquées par les courants de Foucault et les gradients concomittants. Cette méthode consiste à appliquer la même séquence d'imagerie de flux (avec les mêmes paramètres) sur un fantôme homogène statique, puis de soustraire les cartes de vitesses obtenues avec ces données aux cartes de vitesses obtenues *in vivo*.

Un exemple d'application de cette stratégie de correction est présenté dans la figure 6.6. Sur l'image acquise non corrigée, la présence d'une erreur linéaire sur la carte de vitesses est observée (ligne pointillée). Après soustraction des images *in vivo* avec l'image acquise sur le fantôme statique, l'erreur linéaire est corrigée et la vitesse apparaît uniforme tout le long du fantôme de flux (ligne pleine).

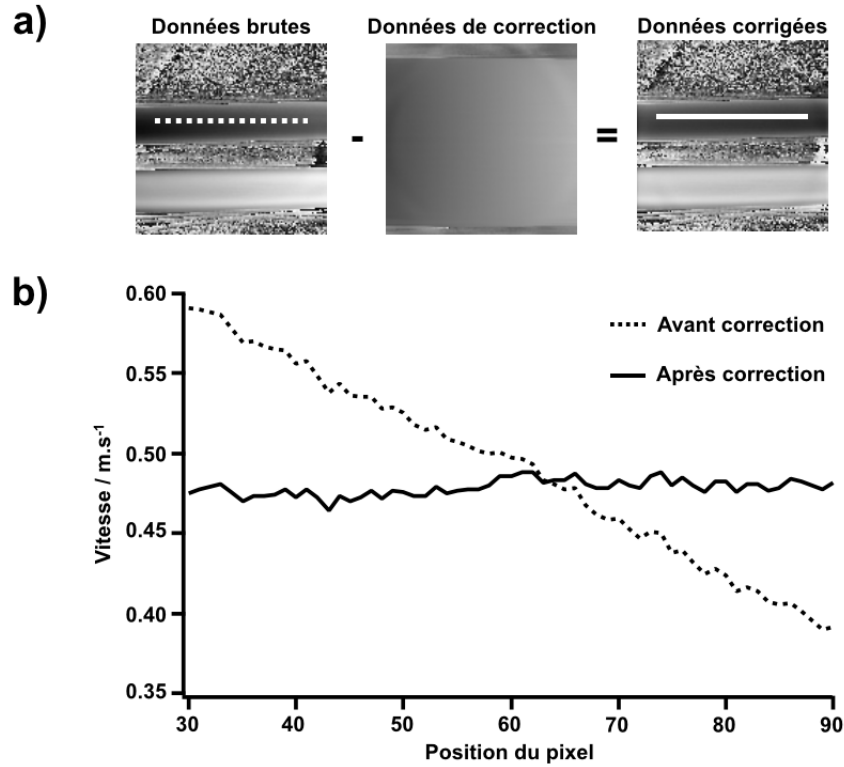


FIGURE 6.6: *Méthode de correction des erreurs de phase. (a) Une carte de vitesses recueillie sur un fantôme homogène est soustraite de la carte de vitesses acquise sur un fantôme de flux. L'image après correction montre l'homogénéité de la vitesse mesurée le long du tube. Le signal mesuré au niveau des lignes pointillée et pleine est représenté sur le graphique en (b).*

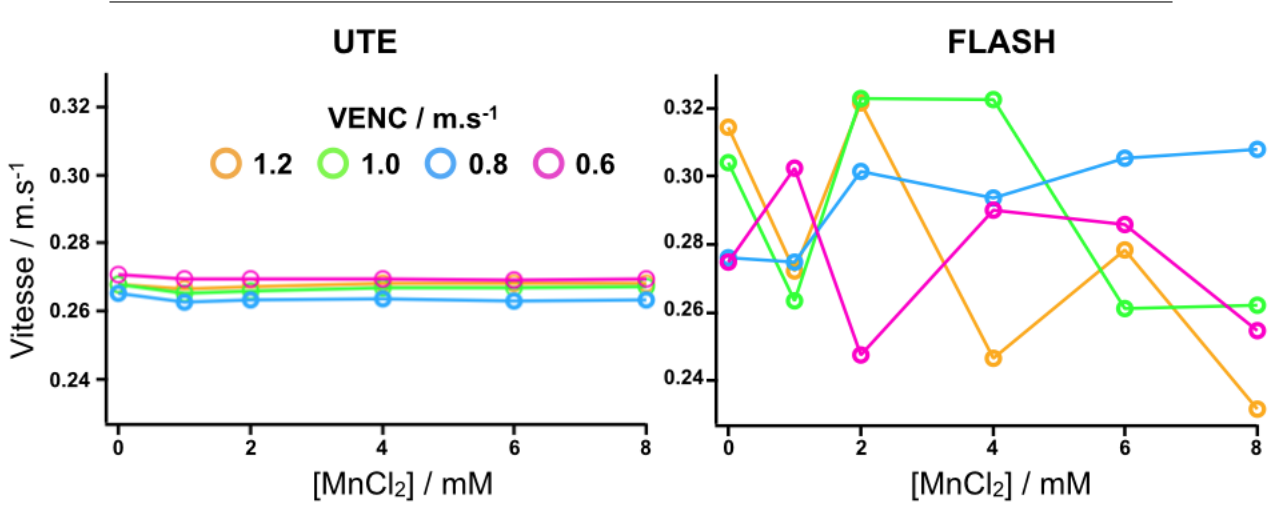
### 6.3 Validation *in vitro*

La séquence a été validée sur un fantôme de flux constitué d'un tube d'eau statique et d'un tube droit effectuant un aller-retour dans le champ de vue dans lequel circule de l'eau avec du chlorure de manganèse ( $\text{MnCl}_2$ ). Le chlorure de manganèse est utilisé à différentes concentrations allant de 0 à 8 mM ce qui permet de diminuer la valeur des  $T_2$  de l'eau (de 393 à 0,8 ms) ainsi que les valeurs de  $T_2^*$ . Il sert ainsi à mimer l'effet des nanoparticules de fer sur les temps de relaxation du sang. Le chlorure de manganèse est ici utilisé pour une question de coût.

La première étape a été de vérifier la robustesse des mesures de vitesses avec la séquence de flux 3D UTE ( $\text{TE/TR} = 0,571/5$  ms) vis-à-vis de la diminution des valeurs de  $T_2^*$  qui apparaît après l'injection d'un agent de contraste à base de nanoparticules de fer. Les mêmes expériences ont été réalisées avec une séquence cartésienne FLASH ( $\text{TE/TR} = 2,3/5$  ms) de mesure de flux à titre de comparaison. Pour cela, la vitesse dans le tube a été mesurée pour des concentrations

en  $\text{MnCl}_2$  de 0, 1, 2, 4, 6, 8 mM et des valeurs de VENC de 1.2, 1.0, 0.8, 0.6  $\text{m.s}^{-1}$ . Le débit du flux a été fixé durant toutes les acquisitions pour générer une vitesse moyenne de 0.258  $\text{m.s}^{-1}$ .

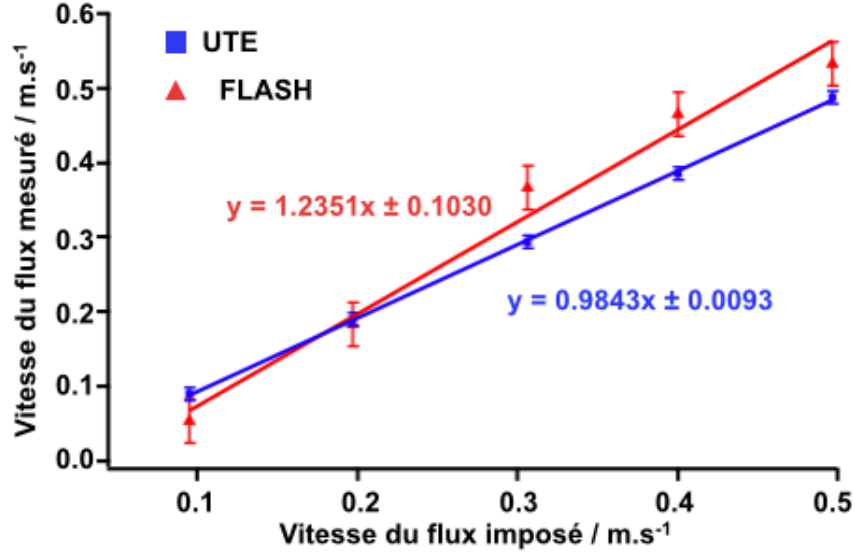
Les résultats sont présentés sur la figure 6.7. Les mesures effectuées avec la séquence UTE ( $v = 0.267 \pm 0.0063 \text{m.s}^{-1}$ ) montrent une très faible dispersion que ce soit en fonction de la valeur VENC ou de la concentration en manganèse. Au contraire, les résultats obtenus avec la séquence FLASH sont beaucoup plus dispersés ( $v = 0.284 \pm 0.065 \text{m.s}^{-1}$ ). Néanmoins, ceci ne semble pas dû à l'effet du Manganèse sur le  $T_2^*$ , mais s'explique plutôt par la sensibilité de la séquence cartésienne aux artefacts de flux. Ces derniers sont visibles sur les images en magnitude et s'expliquent par le caractère pulsatile de la pompe utilisée pour le fantôme de flux. La séquence UTE est quant à elle très peu sensible à ce type d'artefact et les mesures montrent donc une forte reproductibilité.



**FIGURE 6.7:** *Mesure des vitesses de flux en fonction du  $T_2^*$ . Les vitesses sont mesurées sur un fantôme de flux avec la séquence UTE 3D et une séquence cartésienne FLASH 3D en fonction de la concentration en  $\text{MnCl}_2$  (0, 1, 2, 4, 6, 8 mM) et pour différentes valeurs de VENC (1.2, 1.0, 0.8, 0.6  $\text{m.s}^{-1}$ ). La vitesse imposée est de 0,258  $\text{m.s}^{-1}$ .*

La deuxième partie de l'étude sur fantôme a pour objectif de vérifier la linéarité des mesures de vitesses. Les mesures ont été effectuées avec les séquences FLASH cartésienne et UTE avec une valeur de VENC fixée à 0,8  $\text{m.s}^{-1}$  et une concentration de  $\text{MnCl}_2$  à 2 mM. Les mesures ont été répétées 3 fois pour différentes vitesses imposées dans le tube (0.497, 0.400, 0.306, 0.197 et 0.095  $\text{m.s}^{-1}$ ). Les résultats sont représentés dans la figure 6.8 avec en abscisse la vitesse du flux imposée dans le tube et en ordonnée les mesures de vitesses obtenues avec les deux séquences. Les mesures de flux effectuées avec la séquence UTE montrent une meilleure concordance avec le flux imposé que celle obtenues avec la séquence FLASH. De plus, les mesures montrent là encore une dispersion bien plus faible avec la séquence UTE.

La séquence UTE 3D semble donc particulièrement robuste et précise pour effectuer des mesures de flux. Nous avons montré avec les expériences sur fantôme sa supériorité par rapport à la séquence cartésienne FLASH. De plus, l'utilisation de produit de contraste diminuant le  $T_2^*$  de l'eau semble avoir peu d'influence sur la reproductibilité des mesures réalisées sur fantômes.



**FIGURE 6.8:** *Quantification des vitesses en fonction du débit imposé. Mesure des vitesses sur un fantôme de flux effectuée avec la séquence UTE et une séquence cartésienne FLASH en fonction de la vitesse du flux imposée (0.497, 0.400, 0.306, 0.197, 0.095 m.s<sup>-1</sup>). La concentration en MnCl<sub>2</sub> est de 2 mM et une valeur de VENC de 1.0 m.s<sup>-1</sup> est utilisée.*

## 6.4 Résultats préliminaires *in vivo*

Des mesures de flux ont ensuite été réalisées *in vivo* sur un modèle de souris C57/Black 6.

Les expériences ont été réalisées à 7 Tesla avec une antenne de surface à 4 éléments et la séquence UTE 4D synchronisée sur le cycle cardiaque de l'animal. Les paramètres suivants ont été employés : TR/TE = 3.5/0.45 ms, impulsion radiofréquence rectangulaire de 0,05 ms avec une bascule de l'aimantation de 15°, champ de vue = 20 x 20 x 20 mm, matrice = 128 x 128 x 128, résolution spatiale : 156  $\mu$ m isotropique, nombre de volumes ciné = 10, nombre de projections = 18140, bande passante de réception = 781,25 Hz/Pixel, VENC = 1.2 m.s<sup>-1</sup>, temps d'acquisition total  $\approx$  45 minutes.

Les souris ont été anesthésiées avec 1% d'isoflurane dans l'air. Le signal ECG est récupéré grâce à des électrodes positionnées sur la patte supérieure droite et la patte inférieure gauche. Le signal ECG recueilli est utilisé pour synchroniser l'acquisition aux battements du coeur grâce à un système de visualisation et de synchronisation spécifique (SA Instruments, Inc., NY). L'ECG est visualisé sur l'interface et le rythme cardiaque est stabilisé entre 400 et 415

battements par minute en modifiant le pourcentage d'isoflurane inhalé. 100  $\mu\text{L}$  de Sinerem sont injectés par la veine caudale de la souris à une concentration de 200  $\mu\text{mol Fe/kg}$ .

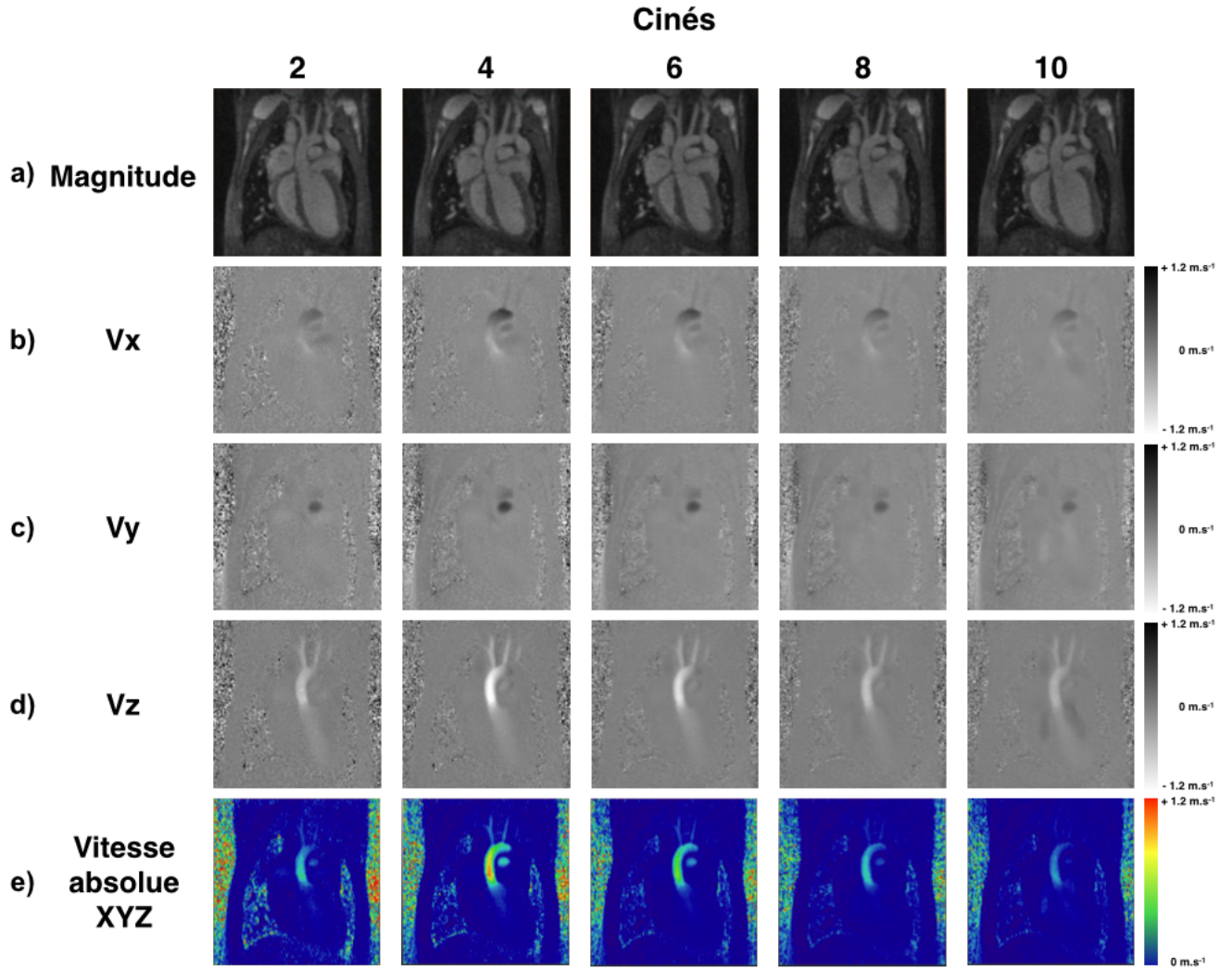
### 6.4.1 Validation de la séquence

Des images anatomiques et de flux, obtenues chez une souris saine, sont montrées en vue coronale sur la figure 6.10. Cinq des dix images réalisées pendant le cycle cardiaque sont représentées d'abord en magnitude, puis en  $V_x$ ,  $V_y$  ou  $V_z$ , respectivement les composantes de la vitesse du flux selon les axes  $x$ ,  $y$  ou  $z$ , et enfin en vitesse absolue. Les images en magnitude sont reconstruites à partir des données d'une seule direction d'encodage de vitesses.

Comme montré sur les images en magnitude, la combinaison de l'injection de l'agent de contraste à base de nanoparticules de fer et l'utilisation d'une séquence à temps d'écho court permet d'obtenir un rapport signal-sur-bruit élevé pour le sang ( $35,5 \pm 2,3$ ). De plus, aucun artefact de flux, ou de disparition de signal dû aux déphasages des spins mobiles n'est observé au cours du cycle cardiaque, que ce soit au niveau de la crosse aortique ou même de zones extrêmement turbulentes comme la cavité cardiaque.

Ainsi, grâce à cette homogénéité de signal, il est possible d'obtenir une information de phase, donc de vitesses sur l'entière des vaisseaux du système cardio-pulmonaire de l'animal et quel que soit l'instant du cycle cardiaque. La méthode développée permet par exemple d'apprécier la vitesse maximum élevée du sang comme dans la crosse aortique pendant la systole ( $v_{max} = 0,75 \text{ m.s}^{-1}$ ) ou durant la diastole ( $v_{max} = 0,12 \text{ m.s}^{-1}$ ), ainsi que des flux plus lents comme au niveau des cavités cardiaques.

La résolution temporelle de 14 ms est suffisante pour visualiser des modifications de vitesses au cours du cycle cardiaque et la résolution spatiale des images ( $< 200 \mu\text{m}$ ) permet d'obtenir des informations de vitesses dans la plupart des vaisseaux, jusqu'aux artères coronaires.



**FIGURE 6.9:** *Exemple de cartes de vitesses in vivo. Images extraites des 10 volumes 3D en orientation coronale obtenues avec la séquence de flux UTE 4D. (a) Images en magnitude. Cartes de vitesses obtenues selon la direction X (b), selon la direction Y (c), selon la direction Z (d) et en vitesses absolues (e).*

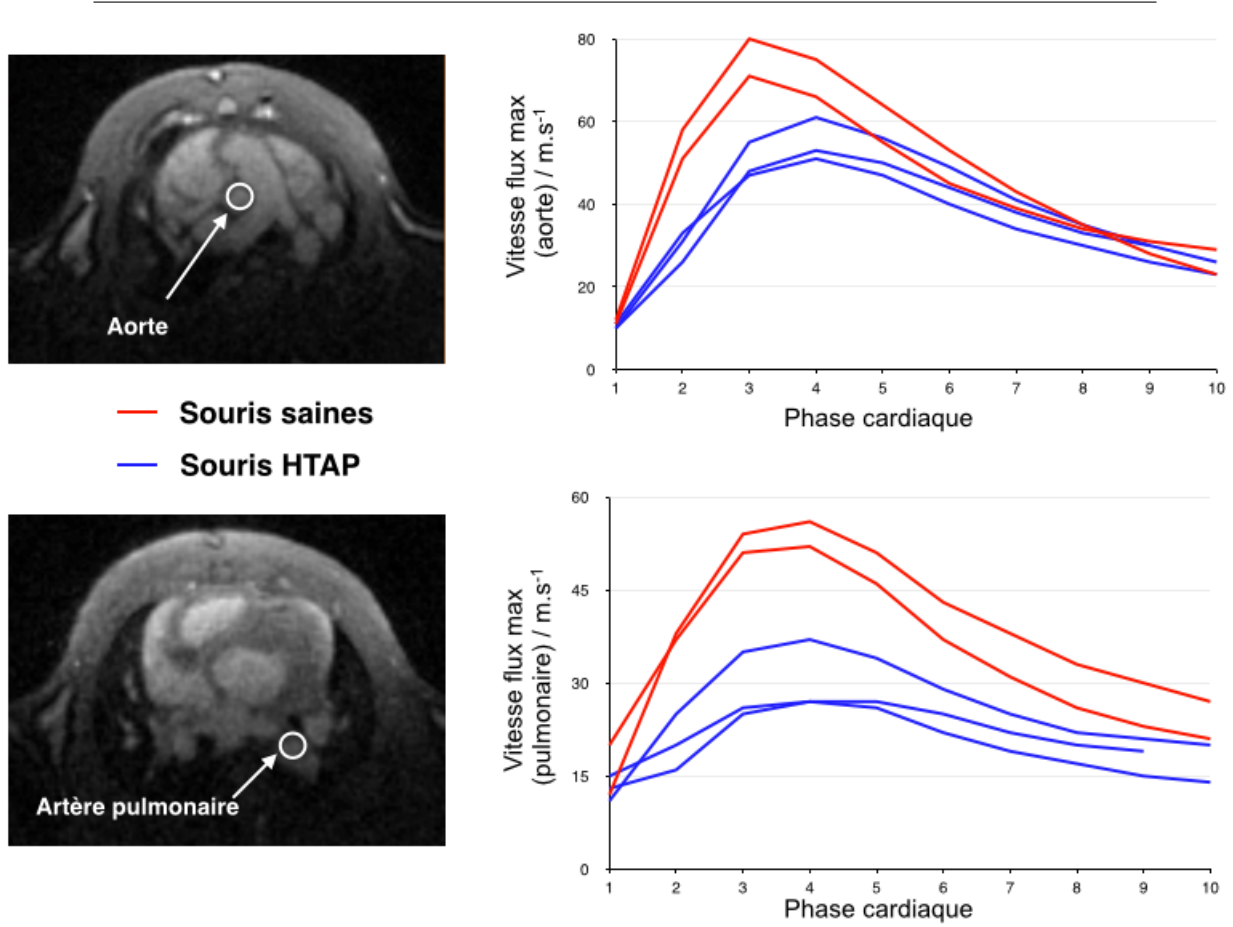
#### 6.4.2 Quantification préliminaire des vitesses sur un modèle d'hypertension artérielle pulmonaire

5 souris mâles OB1 ont été imagées (35-40g) durant cette étude, dont 3 d'entre elles ont développé une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) après avoir passé 21 jours dans un caisson hypobare à une pression de 50 kPa (Protocole approuvé par le comité d'éthique : n° 50110016-A). Les vitesses ont été mesurées dans la crosse aortique et une des artères pulmonaires, les résultats sont présentés dans la figure 6.10. On observe que les vitesses maximales mesurées au cours du cycle cardiaque chez les souris HTAP ( $v = 30,3 \pm 5,7 \text{ m.s}^{-1}$ ) sont plus



faibles que chez les souris contrôles ( $v = 54,0 \pm 2,8 m.s^{-1}$ ) en particulier au niveau de l'artère pulmonaire.

Cette diminution de vitesses des flux dans sur les modèles HTAP a déjà été observée dans une précédente étude réalisée sur le rat [112] avec la stratégie d'angiographie par résonance magnétique dynamique cartésienne présentée dans le chapitre 3. De plus, cette étude montre aussi la cohérence des données obtenues avec d'autres travaux qui ont étudié la pression sanguine et le débit cardiaque [113, 114].



**FIGURE 6.10:** *Mesure des vitesses chez des souris saines par rapport à des souris HTAP. Schéma présentant les mesures des vitesses maximales effectuées chez 3 souris ayant développées un syndrome HTAP et 2 souris saines. Les mesures ont été effectuées au niveau de l'aorte (région d'intérêt indiquée sur l'image du haut) et sur une artère pulmonaire (région d'intérêt indiquée sur l'image du bas)*

## 6.5 Discussion

L'imagerie 4D de flux basée sur le principe du contraste de phase est une méthode arrivée à maturité. Le nombre d'applications cardiovasculaires va en gradissant [115, 100, 116], en particulier grâce aux différentes méthodes permettant de réduire le temps d'acquisition des séquences [117] ou à la robustesse des méthodes d'analyse développées [118]. Cependant cette stratégie est pour le moment restreinte à l'imagerie chez l'homme. En effet, le peu de travaux publiés chez le petit animal utilise encore des acquisitions 2D résolues dans le temps [103].

Notre objectif a donc été de développer une méthode robuste en 4D permettant d'obtenir des mesures précises de flux du système cardiovasculaire chez le petit animal. Cette stratégie s'est appuyée sur les résultats obtenus précédemment avec la séquence UTE combinée à l'utilisation d'agents de contraste à base de nanoparticules de fer.

Le rehaussement du signal par injection d'un agent de contraste intravasculaire a deux avantages. Le premier est qu'il permet d'améliorer le rapport signal-sur-bruit des images en magnitude et de réduire le bruit sur les cartes de vitesses. Celui-ci est en effet inversement proportionnel au rapport signal-sur-bruit. Comme montré par Bock et al [119] l'amélioration du signal permet d'améliorer significativement la visualisation et la quantification des flux sanguins chez l'homme.

Le deuxième avantage est qu'il permet d'obtenir un très bon contraste-sur-bruit entre le sang et les tissus environnants (myocarde, poumons, muscles etc). Ce contraste peut être mis à profit pour facilement segmenter les données de phase à l'aide des données en magnitude. L'analyse des images 4D devient ainsi plus aisée. Même si nous n'avons pas encore utilisé cet avantage, la précision dans le cas de mesure de débit ou de vitesses moyenne a donc de grande chance d'être améliorée avec l'injection d'agents de contraste intravasculaire.

De plus, en ce qui concerne notre étude, il sera possible grâce au contraste obtenu de réaliser avec précision l'analyse volumétrique des différents paramètres cardiaques (volumes des ventricules durant la systole et diastole, fraction d'éjection, ...) sans nécessité de réaliser des acquisitions supplémentaires. Ces analyses devraient montrer des différences significatives entre les deux groupes d'animaux [47]. Elles pourront être mises en relation avec les mesures de vitesses obtenues dans les différents vaisseaux. Le modèle d'HTAP pourrait ainsi être entièrement caractérisé *in vivo*.

L'utilisation d'une séquence avec une trajectoire UTE et des gradients bipolaires intenses permet de conserver des temps d'écho inférieurs à 0,6 ms. Cela permet d'une part d'obtenir un signal positif avec des agents de contraste à base de nanoparticules de fer mais aussi de réduire la sensibilité de la séquence aux artefacts de flux. Ceci a été confirmé par l'étude *in vitro* réalisée sur un fantôme de flux dont les mesures de vitesses obtenues avec la séquence UTE montrent une très faible dispersion et sont cohérents avec les vitesses de flux imposées. *In vivo*, aucune

disparition de signal, même au niveau de zones turbulentes comme les ventricules cardiaques n'est observée. La mesure de flux devient possible sur l'entièreté du système cardio-pulmonaire de l'animal, ce qui n'avait jamais été montré jusqu'à maintenant.

Dans la littérature, seules deux études font état de l'utilisation d'une méthode 4D de mesure de flux par contraste de phase chez la souris. Janiczek et al [28] utilisent une trajectoire 3D de type empilement de spirales (Stack-Of-Spirals). Cette méthode permet d'atteindre des TE courts ( $TE = 850 \mu s$ ) et dispose ainsi des mêmes propriétés de robustesse vis-à-vis des artefacts de flux dans les zones tortueuses. La résolution spatiale et le temps d'acquisition sont de l'ordre de ceux de nos expériences. Néanmoins, afin d'obtenir un rapport signal-sur-bruit important par effet temps-de-vol, leur champ de vue est limité à l'exploration de la crosse aortique ( $< 5,5$  mm dans la direction de coupe). Contrairement à nos travaux, il ne leur est pas possible de mesurer simultanément le flux dans d'autres vaisseaux ou dans le coeur.

A notre connaissance Bovenkamp et al [120] sont les seuls à avoir appliqué une méthode de mesure de flux 4D sur le coeur entier chez la souris. Leur étude est basée sur l'utilisation d'une séquence cartésienne sans injection d'agent de contraste. Néanmoins, le faible signal sanguin dû à l'absence d'effet temps-de-vol en imagerie 3D ainsi que la diminution du signal provoquée par des temps d'écho importants de 2,2 ms explique le choix d'utiliser une faible résolution spatiale pour leurs images ( $140 \times 200 \times 500 \mu m$ ) ainsi qu'un nombre d'accumulations de 3 pour obtenir un rapport signal-sur-bruit suffisant. Le temps d'acquisition devient ainsi supérieur à une heure pour des images avec un rapport signal-sur-bruit relativement faible pour le sang.

Il est à noter que les deux méthodes décrites dans la littérature permettent d'atteindre des résolutions temporelles inférieures d'un facteur deux à celle de notre stratégie. Cependant, la méthode d'encodage que nous avons proposée est extrêmement flexible et favorable au sous-échantillonnage puisqu'à chaque TR le centre de l'espace de Fourier est encodé. Elle devrait permettre d'augmenter la résolution temporelle des images, mais néanmoins au détriment de la résolution spatiale.

En conclusion, la stratégie développée dans ce chapitre apparaît extrêmement prometteuse. Il a ainsi été montré qu'elle était peu sensible aux déphasages provoqués par les flux turbulents, qu'elle permettait de visualiser les flux dans tout le système cardiovasculaire y compris les cavités cardiaques et qu'enfin, une seule acquisition était nécessaire pour obtenir des informations anatomiques et fonctionnelles. La résolution spatiale et le rapport signal-sur-bruit des images obtenues sont supérieurs comparé aux autres méthodes décrites dans la littérature pour des champs de vue plus importants et des temps d'acquisition légèrement plus faibles. Cette méthode semble donc idéale chez le petit animal en particulier dans le cadre du phénotypage ou d'études de pathologies pour lesquelles les modifications de vitesses peuvent apparaître (artérioscléroses ou hypertension, notamment).

## 6.6 Perspectives

Un certain nombre de développements restent encore à effectuer, notamment en ce qui concerne le traitement des données. En effet, il est nécessaire de mettre en place un protocole d'analyse des données de flux permettant l'extraction des vitesses moyennes ou maximales dans les vaisseaux ou bien pour la visualisation et la quantification des trajectoires des flux.

De plus, dans le cadre de la réduction du temps d'acquisition total des images ou de l'augmentation de la résolution temporelle, il sera nécessaire d'évaluer précisément l'impact de l'effet du sous-échantillonnage des données sur la mesure des vitesses. Ceci ne pourra être réalisé qu'avec une méthode d'analyse des flux robuste.

Une collaboration a été mise en place avec l'Université de Northwestern pour le traitement des données. Les résultats présentés ici seront ensuite soumis à publication dans la revue *Magnetic Resonance in Medicine*.

# Chapitre 7

## Conclusion générale

L'imagerie cardiovasculaire par résonance magnétique chez le petit animal est confrontée à de nombreuses problématiques que ce soit en termes de résolution spatiale et temporelle, de contraste, de sensibilité aux mouvements ou de temps d'acquisition. A cause de ces limitations, l'IRM cardiaque chez la souris était généralement réalisée avec des acquisitions en 2D induisant ainsi une faible résolution selon la direction de coupe. Or, dans le cadre d'études précliniques, les paramètres quantitatifs comme la volumétrie cardiaque ou les mesures de vitesses des flux nécessitent des mesures précises. Il est donc important de disposer d'une résolution spatiale élevée dans les trois dimensions qui permettra une visualisation optimale du système cardiovasculaire ainsi que des mesures robustes. En revanche l'imagerie 3D soulève d'autres problèmes comme le manque de signal du sang en imagerie cardiaque dû à l'absence d'effet temps-de-vol ainsi que les temps d'acquisition élevés en particulier dans le cas de l'imagerie 4D (3D résolue dans le temps). C'est dans cette optique que l'échantillonnage des données selon une trajectoire radiale a été exploré en alternative aux stratégies conventionnelles cartésiennes.

Durant cette thèse, plusieurs méthodes radiales ont été proposées pour de nombreuses applications précliniques et ont été validées à champs magnétiques élevées (4.7T, 7T et 9.4T). Ces nouvelles méthodes ont permis d'obtenir des avancées par rapport aux méthodes décrites dans la littérature sur plusieurs points.

Premièrement, les méthodes radiales sont très robustes aux artefacts de mouvements grâce au moyennage des données au centre de l'espace de Fourier. Cette propriété est présente que ce soit en imagerie radiale PR ou UTE et a été utilisée dans toutes les applications de cette thèse puisque aucune n'est synchronisée sur la respiration. De plus, les séquences radiales UTE sont aussi extrêmement robustes aux artefacts de flux. Cela a été observé et exploité pour les trois méthodes d'imagerie cardiaque UTE combinées à l'injection de nanoparticules de fer puisque l'on obtient des images avec un signal sanguin très homogène même durant la phase cardiaque systolique que ce soit dans le coeur, la crosse aortique ou les autres vaisseaux.

Le second avantage avec les séquences radiales à temps d'écho ultracourts est le gain en

rapport signal-sur-bruit. En effet, l'obtention de temps d'écho pratiquement nuls permet de disposer d'un maximum de signal, même pour des substances à  $T_2^*$  courts. Ainsi, il a été montré pour la première fois que l'injection d'agents de contraste à base de nanoparticules de fer permet de générer un contraste positif grâce aux TE très courts qui peuvent être obtenus avec les séquences radiales UTE et ceci à hauts champs magnétiques (de 4.7 à 9.4T). Cette augmentation de signal dans le système vasculaire permet d'obtenir un bon contraste avec le myocarde et donc de parfaitement visualiser l'anatomie cardiaque. Le potentiel de la séquence UTE semble extrêmement important. Ainsi de nombreuses applications sont en court d'exploration chez le petit animal et surtout chez l'homme telles que la correction d'atténuation en TEP-IRM, la visualisation des poumons, etc. Les travaux que nous avons menés montrent également son intérêt dans un tout autre domaine, à savoir celui de l'imagerie cardiovasculaire.

Enfin, les trajectoires radiales montrent une forte flexibilité. Ceci est dû au fait que le centre de l'espace de Fourier est échantillonné à chaque temps de répétition. Ainsi des images peuvent être obtenues avec peu de projections, même sans satisfaire au critère de Nyquist. Cette propriété, couplée à des méthodes d'échantillonnage originales comme la répartition des projections selon un angle d'or, permet rétrospectivement, lors de la reconstruction des données, de choisir le nombre d'images que l'on souhaite reconstruire, de modifier leur résolution spatiale et temporelle, etc. Ceci est un avantage particulièrement utile pour les études chez le petit animal, en particulier dans le cas de modèles fragiles.

La combinaison de tous ces avantages nous a permis d'obtenir chez le petit animal, des images de qualité comparable à ce qui se fait chez l'homme, mais avec des résolutions spatiales et temporelles extrêmement élevées. Nous avons ainsi pu avoir accès à des informations qu'il n'était, jusqu'à maintenant, pas possible d'obtenir chez la souris comme les fractions d'éjection sur toutes les zones du coeur ou la mesure de vitesse dans des artères cardiaques ou pulmonaires.

Les méthodes que nous avons développées ont montré leur robustesse lors de la caractérisation de modèles sains et surtout de modèles chirurgicaux pathologiques relativement sévères. Des études sont en cours pour la caractérisation de modèles transgéniques. Nous espérons que ces méthodes permettront, pour la première fois de comprendre ces modèles de manière non invasive et de suivre leur évolution au cours du temps ou lors d'une thérapie.

Du fait des nombreux avantages et de la robustesse démontrés chez le petit animal des méthodes que nous avons mises au point, un transfert de ces dernières sur les systèmes IRM cliniques pour une utilisation chez l'homme semble envisageable. Il sera toutefois nécessaire d'adapter ces méthodes aux spécificités de l'imagerie clinique.

La première d'entre elles est le temps d'acquisition. Il devra être nettement réduit par rapport à ce qui se fait chez le petit animal. Mais, ceci a été démontré, les acquisitions radiales sont favorables à l'utilisation de forts facteurs de sous échantillonnage. En les couplant avec

les nouvelles méthodes d'imagerie parallèle [121, 122] ou les méthodes de type "compressed sensing" [123, 124, 64], il devrait être possible d'obtenir des temps acquisitions compatibles avec les études chez l'homme. Les méthodes de mesure de flux (angiographie dynamique ou par imagerie de phase) que nous avons développées devraient alors être utilisables chez l'homme, notamment au niveau du cerveau.

Le second problème qui sera rencontré chez l'homme est l'amplitude des mouvements respiratoires. En effet, ces mouvements sont beaucoup plus importants que chez la souris, et en dépit de la faible sensibilité des séquences radiales aux artefacts de mouvement, il sera tout de même nécessaire de les corriger. Mais, là encore, nous avons montré que les séquences radiales apportent des solutions à ce type de problèmes. En effet, la lecture à chaque temps de répétition du centre de l'espace de Fourier, permet d'obtenir des informations sur le rythme respiratoire et/ou cardiaque. Cette propriété peut être utilisée pour extraire un signal écho navigateur et réaliser des images en fonction du rythme cardiaque. Cet écho navigateur peut également être utilisé *a posteriori* pour supprimer les données de l'espace de Fourier corrompues par la respiration ou bien en utilisant ces informations pour corriger les mouvements [125, 126].

Au vu des résultats obtenus durant cette thèse, toutes les méthodes développées semblent avoir un intérêt pour des applications cliniques. Nous sommes confiants quant à la possibilité de les adapter aux contraintes de l'imagerie clinique grâce à la flexibilité des séquences radiales. Nous sommes actuellement en train d'implanter une séquence 3D UTE qui pourra être évaluée en combinaison avec l'injection de nanoparticules de fer pour l'imagerie 3D chez le gros animal. Nous espérons rapidement pourvoir développer une variante de la séquence d'angiographie dynamique basée sur une séquence hybride radiale-cartésienne qui pourra être évaluée pour visualiser la progression du flux dans le polygone de Willis chez l'humain. A partir de cette séquence, le développement de la mesure de flux par contraste de phase ne nécessitera que l'ajout d'un gradient bipolaire dans la séquence. Les résultats pourront être comparés à ceux obtenus avec la méthode d'angiographie dynamique. Toutes ces méthodes devront bien entendu ensuite être comparées aux méthodes de référence et à leurs éventuelles implantations dans des protocoles cliniques nécessitera de développer des collaborations plus approfondies avec des radiologues.





# Bibliographie

- [1] Paul C Lauterbur et al. Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242(5394) :190–191, 1973.
- [2] Matt A Bernstein, Kevin F King, and Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier, 2004.
- [3] JD O’sullivan. A fast sinc function gridding algorithm for fourier inversion in computer tomography. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 4(4) :200–207, 1985.
- [4] Philip J Beatty, Dwight G Nishimura, and John M Pauly. Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(6) :799–808, Jun 2005.
- [5] Ricardo Otazo. Reconstruction of non-cartesian mri data.
- [6] K Scheffler and J Hennig. Reduced circular field-of-view imaging. *Magn Reson Med*, 40(3) :474–480, Sep 1998.
- [7] Tianliang Gu, Frank R Korosec, Walter F Block, Sean B Fain, Quill Turk, Darren Lum, Yong Zhou, Thomas M Grist, Victor Haughton, and Charles A Mistretta. Pc vipr : a high-speed 3d phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(4) :743–749, Apr 2005.
- [8] Anuj Srivastava, Ann B Lee, Eero P Simoncelli, and S-C Zhu. On advances in statistical modeling of natural images. *Journal of mathematical imaging and vision*, 18(1) :17–33, 2003.
- [9] Dana C Peters, Michael A Guttman, Alexander J Dick, Venkatesh K Raman, Robert J Lederman, and Elliot R McVeigh. Reduced field of view and undersampled pr combined for interventional imaging of a fully dynamic field of view. *Magn Reson Med*, 51(4) :761–767, Apr 2004.
- [10] Claudia Prieto, Sergio Uribe, Reza Razavi, David Atkinson, and Tobias Schaeffter. 3d undersampled golden-radial phase encoding for dce-mra using inherently regularized iterative sense. *Magn Reson Med*, 64(2) :514–526, Aug 2010.
- [11] Yijing Wu, Steven R Keckskemeti, Kevin Johnson, Kang Wang, Howard Rowley, Oliver Wieben, Charles Mistretta, and Patrick Turski. Hypr tof : time-resolved contrast-

- enhanced intracranial mr angiography using time-of-flight as the spatial constraint. *J Magn Reson Imaging*, 33(3) :719–723, Mar 2011.
- [12] Thomas M Grist, Charles A Mistretta, Charles M Strother, and Patrick A Turski. Time-resolved angiography : Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*, 36(6) :1273–1286, Dec 2012.
- [13] G H Glover. Phase-offset multiplanar (pomp) volume imaging : a new technique. *J Magn Reson Imaging*, 1(4) :457–461, 1991.
- [14] Kai Tobias Block, Hersh Chandarana, Sarah Milla, Mary Bruno, Tom Mulholland, Girish Fatterpekar, Mari Hagiwara, Robert Grimm, Christian Geppert, Berthold Kiefer, et al. Towards routine clinical use of radial stack-of-stars 3d gradient-echo sequences for reducing motion sensitivity. *Journal of the Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 18(2) :87–106, 2014.
- [15] Anjali B Nayak, Aarti Luhar, Mark Hanudel, Barbara Gales, Theodore R Hall, J Paul Finn, Isidro B Salusky, and Joshua Zaritsky. High-resolution, whole-body vascular imaging with ferumoxytol as an alternative to gadolinium agents in a pediatric chronic kidney disease cohort. *Pediatr Nephrol*, 30(3) :515–521, Mar 2015.
- [16] Kevin M Johnson, Sean B Fain, Mark L Schiebler, and Scott Nagle. Optimized 3d ultrashort echo time pulmonary mri. *Magn Reson Med*, 70(5) :1241–50, Nov 2013.
- [17] M T Alley, G H Glover, and N J Pelc. Gradient characterization using a fourier-transform technique. *Magn Reson Med*, 39(4) :581–587, Apr 1998.
- [18] Nii Okai Addy, Holden H Wu, and Dwight G Nishimura. Simple method for mr gradient system characterization and k-space trajectory estimation. *Magn Reson Med*, 68(1) :120–129, Jul 2012.
- [19] Y Zhang, H P Hetherington, E M Stokely, G F Mason, and D B Twieg. A novel k-space trajectory measurement technique. *Magn Reson Med*, 39(6) :999–1004, Jun 1998.
- [20] Y Wu, W Chang, K M Johnson, J Velikina, H Rowley, C Mistretta, and P Turski. Fast whole-brain 4d contrast-enhanced mr angiography with velocity encoding using undersampled radial acquisition and highly constrained projection reconstruction : image-quality assessment in volunteer subjects. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(3) :47–50, Mar 2011.
- [21] Michael Markl, Alex Frydrychowicz, Sebastian Kozerke, Mike Hope, and Oliver Wieben. 4d flow mri. *J Magn Reson Imaging*, 36(5) :1015–1036, Nov 2012.
- [22] Alex Frydrychowicz, Michael Markl, Daniel Hirtler, Andreas Harloff, Christian Schlensak, Julia Geiger, Brigitte Stiller, and Raoul Arnold. Aortic hemodynamics in patients with

- and without repair of aortic coarctation : in vivo analysis by 4d flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*, 46(5) :317–325, 2011.
- [23] John-Peder Escobar Kvitting, Tino Ebbers, Lars Wigström, Jan Engvall, Christian L Olin, and Ann F Bolger. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging : implications for aortic valve-sparing surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127(6) :1602–1607, 2004.
- [24] Javier Sanz, Paola Kuschner, Teresa Rius, Rafael Salguero, Roxana Sulica, Andrew J Einstein, Santo Dellegrottaglie, Valentin Fuster, Sanjay Rajagopalan, and Michael Poon. Pulmonary arterial hypertension : Noninvasive detection with phase-contrast mr imaging 1. *Radiology*, 243(1) :70–79, 2007.
- [25] Kevin M Johnson and Michael Markl. Improved snr in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med*, 63(2) :349–355, Feb 2010.
- [26] Philip M Robson, Weiying Dai, Ajit Shankaranarayanan, Neil M Rofsky, and David C Alsop. Time-resolved vessel-selective digital subtraction mr angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling. *Radiology*, 257(2) :507–515, Nov 2010.
- [27] Huimin Wu, Walter F Block, Patrick A Turski, Charles A Mistretta, and Kevin M Johnson. Noncontrast-enhanced three-dimensional (3d) intracranial mr angiography using pseudocontinuous arterial spin labeling and accelerated 3d radial acquisition. *Magn Reson Med*, 69(3) :708–715, Mar 2013.
- [28] Robert L Janiczek, Brett R Blackman, R Jack Roy, Craig H Meyer, Scott T Acton, and Frederick H Epstein. Three-dimensional phase contrast angiography of the mouse aortic arch using spiral mri. *Magn Reson Med*, 66(5) :1382–1390, Nov 2011.
- [29] Ioannis Koktzoglou and Robert R Edelman. Star and starfire for flow-dependent and flow-independent noncontrast carotid angiography. *Magn Reson Med*, 61(1) :117–124, Jan 2009.
- [30] Sylvain Miraux, Jean-Michel Franconi, and Eric Thiaudière. Blood velocity assessment using 3d bright-blood time-resolved magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med*, 56(3) :469–473, Sep 2006.
- [31] Hubert Cochet, William Lefrançois, Michel Montaudon, François Laurent, Line Pourtau, Sylvain Miraux, Elodie Parzy, Jean-Michel Franconi, and Eric Thiaudière. Comprehensive phenotyping of salt-induced hypertensive heart disease in living mice using cardiac magnetic resonance. *Eur Radiol*, 23(2) :332–338, Feb 2013.
- [32] Hubert Cochet, Michel Montaudon, François Laurent, Guillaume Calmettes, Jean-Michel Franconi, Sylvain Miraux, Eric Thiaudière, and Elodie Parzy. In vivo mr angiography

- and velocity measurement in mice coronary arteries at 9.4 t : assessment of coronary flow velocity reserve. *Radiology*, 254(2) :441–448, Feb 2010.
- [33] Rachel W Chan, Elizabeth A Ramsay, Charles H Cunningham, and Donald B Plewes. Temporal stability of adaptive 3d radial mri using multidimensional golden means. *Magn Reson Med*, 61(2) :354–363, Feb 2009.
- [34] Marta Tibiletti, Jan Paul, Andrea Bianchi, Stefan Wundrak, Wolfgang Rottbauer, Detlef Stiller, and Volker Rasche. Multistage three-dimensional ute lung imaging by image-based self-gating. *Magn Reson Med*, May 2015.
- [35] Rebecca J Theilmann, Arthur F Gmitro, Maria I Altbach, and Theodore P Trouard. View-ordering in radial fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med*, 51(4) :768–774, Apr 2004.
- [36] RW Chan and DB Plewes. Halton sequences for adaptive 3d radial sampling. In *Proceedings of the ISMRM Workshop on Data Sampling and Image Reconstruction, Sedona, Arizona, USA*, 2009.
- [37] Stefanie Winkelmann, Tobias Schaeffter, Thomas Koehler, Holger Eggers, and Olaf Doesel. An optimal radial profile order based on the golden ratio for time-resolved mri. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(1) :68–76, Jan 2007.
- [38] H K Song and L Dougherty. k-space weighted image contrast (kwic) for contrast manipulation in projection reconstruction mri. *Magn Reson Med*, 44(6) :825–832, Dec 2000.
- [39] Wei Lin, Junyu Guo, Mark A Rosen, and Hee Kwon Song. Respiratory motion-compensated radial dynamic contrast-enhanced (dce)-mri of chest and abdominal lesions. *Magn Reson Med*, 60(5) :1135–1146, Nov 2008.
- [40] Andrew V Barger, Walter F Block, Yuriy Toropov, Thomas M Grist, and Charles A Mistretta. Time-resolved contrast-enhanced imaging with isotropic resolution and broad coverage using an undersampled 3d projection trajectory. *Magn Reson Med*, 48(2) :297–305, Aug 2002.
- [41] Hee Kwon Song and Lawrence Dougherty. Dynamic mri with projection reconstruction and kwic processing for simultaneous high spatial and temporal resolution. *Magn Reson Med*, 52(4) :815–824, Oct 2004.
- [42] M G Friedrich, J Schulz-Menger, O Strohm, A J Dick, and R Dietz. The diagnostic impact of 2d- versus 3d- left ventricular volumetry by mri in patients with suspected heart failure. *MAGMA*, 11(1-2) :16–19, Nov 2000.
- [43] Reza Nezafat, Daniel Herzka, Christian Stehning, Dana C Peters, Kay Nehrke, and Warren J Manning. Inflow quantification in three-dimensional cardiovascular mr imaging. *J Magn Reson Imaging*, 28(5) :1273–1279, Nov 2008.

- [44] Neal K Bangerter, Brian A Hargreaves, Shreyas S Vasanaawala, John M Pauly, Garry E Gold, and Dwight G Nishimura. Analysis of multiple-acquisition ssfp. *Magn Reson Med*, 51(5) :1038–1047, May 2004.
- [45] Sylvain Miraux, Philippe Massot, Emeline J Ribot, Jean-Michel Franconi, and Eric Thiaudiere. 3d truefisp imaging of mouse brain at 4.7t and 9.4t. *J Magn Reson Imaging*, 28(2) :497–503, Aug 2008.
- [46] Stuart S Berr, Rene Jack Roy, Brent A French, Zequan Yang, Wesley Gilson, Christopher M Kramer, and Frederick H Epstein. Black blood gradient echo cine magnetic resonance imaging of the mouse heart. *Magn Reson Med*, 53(5) :1074–1079, May 2005.
- [47] Sylvain Miraux, Guillaume Calmettes, Philippe Massot, William Lefrançois, Elodie Parzy, Bernard Muller, Laurent M Arsac, Véronique Deschodt-Arsac, Jean-Michel Franconi, Philippe Diolez, and Eric Thiaudière. 4d retrospective black blood truefisp imaging of mouse heart. *Magn Reson Med*, 62(5) :1099–1105, Nov 2009.
- [48] Claire Corot, Philippe Robert, Jean-Marc Idée, and Marc Port. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev*, 58(14) :1471–1504, Dec 2006.
- [49] Edward A Neuwelt, Bronwyn E Hamilton, Csanad G Varallyay, William R Rooney, Robert D Edelman, Paula M Jacobs, and Suzanne G Watnick. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (usprios) : a future alternative magnetic resonance (mr) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (nsf)? *Kidney Int*, 75(5) :465–74, Mar 2009.
- [50] Wei Li, Sean Tutton, Anthony T Vu, Linda Pierchala, Belinda S Y Li, Jerome M Lewis, Pottumarthi V Prasad, and Robert R Edelman. First-pass contrast-enhanced magnetic resonance angiography in humans using ferumoxytol, a novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide (usprio)-based blood pool agent. *J Magn Reson Imaging*, 21(1) :46–52, Jan 2005.
- [51] Monica Sigovan, Loic Boussel, Abdulrazzaq Sulaiman, Dominique Sappey-Marinier, Hassan Alsaïd, Catherine Desbleds-Mansard, Danielle Ibarrola, Delphine Gamondès, Claire Corot, Eric Lancelot, Jean-Sebastian Raynaud, Véronique Vives, Christine Laclédère, Xavier Violas, Philippe C Douek, and Emmanuelle Canet-Soulas. Rapid-clearance iron nanoparticles for inflammation imaging of atherosclerotic plaque : initial experience in animal model. *Radiology*, 252(2) :401–409, Aug 2009.
- [52] Y Amano, R J Herfkens, R Y Shifrin, M T Alley, and N J Pelc. Three-dimensional cardiac cine magnetic resonance imaging with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent (nc100150). *J Magn Reson Imaging*, 11(2) :81–86, Feb 2000.

- [53] Hoesu Jung, Bumwoo Park, Changkyung Lee, Junghun Cho, Jiyeon Suh, JangYeon Park, YoungRo Kim, Jeongkon Kim, Gyunggoo Cho, and HyungJoon Cho. Dual mri t1 and t2\* contrast with size-controlled iron oxide nanoparticles. *Nanomedicine*, 10(8) :1679–1689, Nov 2014.
- [54] O M Girard, J Du, L Agemy, K N Sugahara, V R Kotamraju, E Ruoslahti, G M Bydder, and R F Mattrey. Optimization of iron oxide nanoparticle detection using ultrashort echo time pulse sequences : comparison of t1, t2\*, and synergistic t1- t2\* contrast mechanisms. *Magn Reson Med*, 65(6) :1649–60, Jun 2011.
- [55] P Loubeyre, S Zhao, E Canet, H Abidi, S Benderbous, and D Revel. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (ami 227) as a blood pool contrast agent for mr angiography : experimental study in rabbits. *J Magn Reson Imaging*, 7(6) :958–962, 1997.
- [56] Damian J Tyler, Matthew D Robson, R Mark Henkelman, Ian R Young, and Graeme M Bydder. Magnetic resonance imaging with ultrashort te (ute) pulse sequences : technical considerations. *J Magn Reson Imaging*, 25(2) :279–289, Feb 2007.
- [57] Codi Amir Gharagouzloo, Patrick N McMahon, and Srinivas Sridhar. Quantitative contrast-enhanced mri with superparamagnetic nanoparticles using ultrashort time-to-echo pulse sequences. *Magn Reson Med*, 74(2) :431–441, Aug 2015.
- [58] SAFF E. B. and KUIJLAARS A. B. J. distributing many point on a sphere. *Math Intell*, 19 :5–11, 1997.
- [59] Akiva Feintuch, Yonghong Zhu, Jonathan Bishop, Lorinda Davidson, Jun Dazai, Benoit G Bruneau, and R Mark Henkelman. 4d cardiac mri in the mouse. *NMR Biomed*, 20(3) :360–365, May 2007.
- [60] Elizabeth Bucholz, Ketan Ghaghada, Yi Qi, Srinivasan Mukundan, and G Allan Johnson. Four-dimensional mr microscopy of the mouse heart using radial acquisition and liposomal gadolinium contrast agent. *Magn Reson Med*, 60(1) :111–118, Jul 2008.
- [61] Elizabeth Bucholz, Ketan Ghaghada, Yi Qi, Srinivasan Mukundan, Howard A Rockman, and G Allan Johnson. Cardiovascular phenotyping of the mouse heart using a 4d radial acquisition and liposomal gd-dtpa-bma. *Magn Reson Med*, 63(4) :979–987, Apr 2010.
- [62] Hale Ersoy, Paula Jacobs, Craig K Kent, and Martin R Prince. Blood pool mr angiography of aortic stent-graft endoleak. *AJR Am J Roentgenol*, 182(5) :1181–1186, May 2004.
- [63] Mustafa R Bashir, Lubna Bhatti, Daniele Marin, and Rendon C Nelson. Emerging applications for ferumoxytol as a contrast agent in mri. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(4) :884–898, 2015.



- [64] Seunghoon Nam, Mehmet Akçakaya, Tamer Basha, Christian Stehning, Warren J Manning, Vahid Tarokh, and Reza Nezafat. Compressed sensing reconstruction for whole-heart imaging with 3d radial trajectories : a graphics processing unit implementation. *Magn Reson Med*, 69(1) :91–102, Jan 2013.
- [65] Aurelien J Trotier, William Lefrançois, Emeline J Ribot, Eric Thiaudiere, Jean-Michel Franconi, and Sylvain Miraux. Time-resolved tof mr angiography in mice using a prospective 3d radial double golden angle approach. *Magn Reson Med*, 73(3) :984–994, Mar 2015.
- [66] Thomas A Spraggins. Wireless retrospective gating : application to cine cardiac imaging. *Magnetic resonance imaging*, 8(6) :675–681, 1990.
- [67] WS Kim, CW Mun, DJ Kim, and ZH Cho. Extraction of cardiac and respiratory motion cycles by use of projection data and its applications to nmr imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 13(1) :25–37, 1990.
- [68] Andrew C Larson, Richard D White, Gerhard Laub, Elliot R McVeigh, Debiao Li, and Orlando P Simonetti. Self-gated cardiac cine mri. *Magn Reson Med*, 51(1) :93–102, Jan 2004.
- [69] Mark E Crowe, Andrew C Larson, Qiang Zhang, James Carr, Richard D White, Debiao Li, and Orlando P Simonetti. Automated rectilinear self-gated cardiac cine imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 52(4) :782–788, 2004.
- [70] Bassem Hiba, Nathalie Richard, Marc Janier, and Pierre Croisille. Cardiac and respiratory double self-gated cine mri in the mouse at 7 t. *Magnetic resonance in medicine*, 55(3) :506–513, 2006.
- [71] Edwin Heijman, Wolter de Graaf, Petra Niessen, Arno Nauerth, Guillaume van Eys, Larry de Graaf, Klaas Nicolay, and Gustav J Strijkers. Comparison between prospective and retrospective triggering for mouse cardiac mri. *NMR Biomed*, 20(4) :439–447, Jun 2007.
- [72] Bassem Hiba, Nathalie Richard, Hélène Thibault, and Marc Janier. Cardiac and respiratory self-gated cine mri in the mouse : comparison between radial and rectilinear techniques at 7t. *Magn Reson Med*, 58(4) :745–753, Oct 2007.
- [73] Sandra M Bovens, Bernard C M te Boekhorst, Krista den Ouden, Kees W A van de Kolk, Arno Nauerth, Marcel G J Nederhoff, Gerard Pasterkamp, Michiel ten Hove, and Cees J A van Echteld. Evaluation of infarcted murine heart function : comparison of prospectively triggered with self-gated mri. *NMR Biomed*, 24(3) :307–315, Apr 2011.
- [74] Andrew C Larson, Peter Kellman, Andrew Arai, Glenn A Hirsch, Elliot McVeigh, Debiao Li, and Orlando P Simonetti. Preliminary investigation of respiratory self-gating for free-breathing segmented cine mri. *Magn Reson Med*, 53(1) :159–168, Jan 2005.

- [75] R Reeve Ingle, Juan M Santos, William R Overall, Michael V McConnell, Bob S Hu, and Dwight G Nishimura. Self-gated fat-suppressed cardiac cine mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(5) :1764–1774, 2015.
- [76] Simon Konstandin, Armin M Nagel, Patrick M Heiler, and Lothar R Schad. Two-dimensional radial acquisition technique with density adaption in sodium mri. *Magn Reson Med*, 65(4) :1090–1096, Apr 2011.
- [77] Martin Krämer, Karl-Heinz Herrmann, Judith Biermann, and Jurgen R Reichenbach. Retrospective reconstruction of cardiac cine images from golden-ratio radial mri using one-dimensional navigators. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 40(2) :413–422, 2014.
- [78] Martin Krämer, Karl-Heinz Herrmann, Judith Biermann, Sebastian Freiburger, Michael Schwarzer, and Jürgen R Reichenbach. Self-gated cardiac cine mri of the rat on a clinical 3 t mri system. *NMR in Biomedicine*, 28(2) :162–167, 2015.
- [79] Jan Paul, Evica Divkovic, Stefan Wundrak, Peter Bernhardt, Wolfgang Rottbauer, Heiko Neumann, and Volker Rasche. High-resolution respiratory self-gated golden angle cardiac mri : Comparison of self-gating methods in combination with k-t sparse sense. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1) :292–298, 2015.
- [80] Abdallah G Motaal, Nils Noorman, Wolter L de Graaf, Verena Hoerr, Luc M J Flo-rack, Klaas Nicolay, and Gustav J Strijkers. Functional imaging of murine hearts using accelerated self-gated ute cine mri. *Int J Cardiovasc Imaging*, 31(1) :83–94, Jan 2015.
- [81] Verena Hoerr, Nina Nagelmann, Arno Nauerth, Michael T Kuhlmann, Jörg Stypmann, and Cornelius Faber. Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (ute) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15(1) :59, Jul 2013.
- [82] Aurélien J Trotier, William Lefrançois, Kris Van Renterghem, Jean-michel Franconi, Eric Thiaudière, and Sylvain Miraux. Positive contrast high-resolution 3d-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a ute sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 t. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1) :1–10, 2015.
- [83] Thomas Sangild Sørensen, Philipp Beerbaum, Hermann Körperich, and Erik Morre Pedersen. Three-dimensional, isotropic mri : a unified approach to quantification and visualization in congenital heart disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 21(2-3) :283–292, 2005.
- [84] GH Glover and JM Pauly. Projection reconstruction techniques for reduction of motion effects in mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 28(2) :275–289, 1992.

- [85] Gary H Glover, John M Pauly, and Kenneth M Bradshaw. Boron-11 imaging with a three-dimensional reconstruction method. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2(1) :47–52, 1992.
- [86] Pablo Irarrazabal and Dwight G Nishimura. Fast three dimensional magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 33(5) :656–662, 1995.
- [87] Fernando E Boada, Joseph S Gillen, Gary X Shen, Sam Y Chang, and Keith R Thulborn. Fast three dimensional sodium imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 37(5) :706–715, 1997.
- [88] Paul T Gurney, Brian A Hargreaves, and Dwight G Nishimura. Design and analysis of a practical 3d cones trajectory. *Magn Reson Med*, 55(3) :575–582, Mar 2006.
- [89] Mo Kadbi, MJ Negahdar, Melanie Traughber, Peter Martin, Marcus F Stoddard, Amir A Amini, et al. 4d ute flow : A phase-contrast mri technique for assessment and visualization of stenotic flows. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(3) :939–950, 2015.
- [90] Simone Coppo, Davide Piccini, Gabriele Bonanno, Jérôme Chaptinel, Gabriella Vincenti, Hélène Feliciano, Ruud B van Heeswijk, Juerg Schwitter, and Matthias Stuber. Free-running 4d whole-heart self-navigated golden angle mri : Initial results. *Magnetic Resonance in Medicine*, page doi : 10.1002/mrm.25523, 2014.
- [91] Nichanan Ruangwattanapaisarn, Albert Hsiao, and Shreyas S Vasanawala. Ferumoxytol as an off-label contrast agent in body 3t mr angiography : a pilot study in children. *Pediatric radiology*, pages 1–9, 2014.
- [92] Stephan Meckel, Aurelien F Stalder, Francesco Santini, Ernst-Wilhelm Radü, Daniel A Rüfenacht, Michael Markl, and Stephan G Wetzel. In vivo visualization and analysis of 3-d hemodynamics in cerebral aneurysms with flow-sensitized 4-d mr imaging at 3 t. *Neuroradiology*, 50(6) :473–484, 2008.
- [93] Thomas A Hope, Michael D Hope, Derk D Purcell, Cornelius von Morze, Daniel B Vigneron, Marcus T Alley, and William P Dillon. Evaluation of intracranial stenoses and aneurysms with accelerated 4d flow. *Magnetic resonance imaging*, 28(1) :41–46, 2010.
- [94] Christopher J François, Darren P Lum, Kevin M Johnson, Benjamin R Landgraf, Thorsten A Bley, Scott B Reeder, Mark L Schiebler, Thomas M Grist, and Oliver Wieben. Renal arteries : Isotropic, high-spatial-resolution, unenhanced mr angiography with three-dimensional radial phase contrast 1. *Radiology*, 258(1) :254–260, 2011.
- [95] Zoran Stankovic, Alex Frydrychowicz, Zoltan Csatori, Elisabeth Panther, Peter Deibert, Wulf Euringer, Wolfgang Kreisel, Maximilian Russe, Simon Bauer, Mathias Langer, et al. Mr-based visualization and quantification of three-dimensional flow characteristics in the portal venous system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(2) :466–475, 2010.

- [96] J Geiger, M Markl, B Jung, J Grohmann, B Stiller, M Langer, and R Arnold. 4d-mr flow analysis in patients after repair for tetralogy of fallot. *European radiology*, 21(8) :1651–1657, 2011.
- [97] Michael Markl, Julia Geiger, Philip J Kilner, Daniela Föll, Brigitte Stiller, Friedhelm Beyersdorf, Raoul Arnold, and Alex Frydrychowicz. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with fontan circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 39(2) :206–212, 2011.
- [98] Jonatan Eriksson, Ann F Bolger, Tino Ebbers, and Carl-Johan Carlhäll. Four-dimensional blood flow-specific markers of lv dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(5) :417–424, May 2013.
- [99] Julia V Velikina, Kevin M Johnson, Yijing Wu, Alexey A Samsonov, Patrick Turski, and Charles A Mistretta. Pc hypr flow : a technique for rapid imaging of contrast dynamics. *J Magn Reson Imaging*, 31(2) :447–456, Feb 2010.
- [100] Julio Garcia, Alex J Barker, Pim van Ooij, Susanne Schnell, Jyothy Puthumana, Robert O Bonow, Jeremy D Collins, James C Carr, and Michael Markl. Assessment of altered three-dimensional blood characteristics in aortic disease by velocity distribution analysis. *Magn Reson Med*, Sep 2014.
- [101] J M Tyszka, D H Laidlaw, J W Asa, and J M Silverman. Three-dimensional, time-resolved (4d) relative pressure mapping using magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 12(2) :321–329, Aug 2000.
- [102] Jelena Bock, Alex Frydrychowicz, Ramona Lorenz, Daniel Hirtler, Alex J Barker, Kevin M Johnson, Raoul Arnold, Hans Burkhardt, Juergen Hennig, and Michael Markl. In vivo noninvasive 4d pressure difference mapping in the human aorta : phantom comparison and application in healthy volunteers and patients. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(4) :1079–1088, 2011.
- [103] Xuandong Zhao, Ron Pratt, and Janaka Wansapura. Quantification of aortic compliance in mice using radial phase contrast mri. *J Magn Reson Imaging*, 30(2) :286–291, Aug 2009.
- [104] F Ståhlberg, C Thomsen, L Söndergaard, and O Henriksen. Pulse sequence design for mr velocity mapping of complex flow : notes on the necessity of low echo times. *Magnetic resonance imaging*, 12(8) :1255–1262, 1994.
- [105] Kieran R O’Brien, Brett R Cowan, Manali Jain, Ralph A H Stewart, Andrew J Kerr, and Alistair A Young. Mri phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets. *J Magn Reson Imaging*, 28(1) :210–218, Jul 2008.

- [106] Matt A Bernstein, Mladen Grgic, Thomas J Brosnan, and Norbert J Pelc. Reconstructions of phase contrast, phased array multicoil data. *Magnetic resonance in medicine*, 32(3) :330–334, 1994.
- [107] N J Pelc, M A Bernstein, A Shimakawa, and G H Glover. Encoding strategies for three-direction phase-contrast mr imaging of flow. *J Magn Reson Imaging*, 1(4) :405–413, 1991.
- [108] P G Walker, G B Cranney, M B Scheidegger, G Waseleski, G M Pohost, and A P Yoganathan. Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in mr phase velocity data. *J Magn Reson Imaging*, 3(3) :521–530, 1993.
- [109] M A Bernstein, X J Zhou, J A Polzin, K F King, A Ganin, N J Pelc, and G H Glover. Concomitant gradient terms in phase contrast mr : analysis and correction. *Magn Reson Med*, 39(2) :300–308, Feb 1998.
- [110] M Markl, R Bammer, M T Alley, C J Elkins, M T Draney, A Barnett, M E Moseley, G H Glover, and N J Pelc. Generalized reconstruction of phase contrast mri : analysis and correction of the effect of gradient field distortions. *Magn Reson Med*, 50(4) :791–801, Oct 2003.
- [111] Alexander Chernobelsky, Oleg Shubayev, Cindy R Comeau, and Steven D Wolff. Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9(4) :681–685, 2007.
- [112] Eric Dumas de La Roque, Eric Thiaudière, Thomas Ducret, Roger Marthan, Jean-Michel Franconi, Christelle Guibert, and Elodie Parzy. Effect of chronic hypoxia on pulmonary artery blood velocity in rats as assessed by electrocardiography-triggered three-dimensional time-resolved mr angiography. *NMR in Biomedicine*, 24(3) :225–230, 2011.
- [113] Zlatko I Pozeg, Evangelos D Michelakis, M Sean McMurtry, Bernard Thébaud, Xi-Chen Wu, Jason RB Dyck, Kyoko Hashimoto, Shaohua Wang, Rohit Moudgil, Gwyneth Harry, et al. In vivo gene transfer of the o<sub>2</sub>-sensitive potassium channel kv1. 5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats. *Circulation*, 107(15) :2037–2044, 2003.
- [114] Marleen HM Hessel, Paul Steendijk, Brigit den Adel, Cindy I Schutte, and Arnoud van der Laarse. Characterization of right ventricular function after monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the intact rat. *American journal of physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(5) :2424–2430, 2006.
- [115] Zoran Stankovic, Bradley D Allen, Julio Garcia, Kelly B Jarvis, and Michael Markl. 4d flow imaging with mri. *Cardiovasc Diagn Ther*, 4(2) :173–192, Apr 2014.

- [116] Sven Petersson, Andreas Sigfridsson, Petter Dyverfeldt, Carl-Johan Carlhäll, and Tino Ebbers. Retrospectively gated intracardiac 4d flow mri using spiral trajectories. *Magn Reson Med*, Feb 2015.
- [117] Jing Liu, Petter Dyverfeldt, Gabriel Acevedo-Bolton, Michael Hope, and David Saloner. Highly accelerated aortic 4d flow mr imaging with variable-density random undersampling. *Magn Reson Imaging*, 32(8) :1012–1020, Oct 2014.
- [118] Jonatan Eriksson, Carl Johan Carlhäll, Petter Dyverfeldt, Jan Engvall, Ann F Bolger, and Tino Ebbers. Semi-automatic quantification of 4d left ventricular blood flow. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :9, 2010.
- [119] Jelena Bock, Alex Frydrychowicz, Aurélien F Stalder, Thorsten A Bley, Hans Burkhardt, Jürgen Hennig, and Michael Markl. 4d phase contrast mri at 3 t : effect of standard and blood-pool contrast agents on snr, pc-mra, and blood flow visualization. *Magn Reson Med*, 63(2) :330–338, Feb 2010.
- [120] Philipp Rene Bovenkamp, Tobias Brix, Florian Lindemann, Richard Holtmeier, Desiree Abdurrachim, Michael T Kuhlmann, Gustav J Strijkers, Jörg Stypmann, Klaus H Hinrichs, and Verena Hoerr. Velocity mapping of the aortic flow at 9.4 t in healthy mice and mice with induced heart failure using time-resolved three-dimensional phase-contrast mri (4d pc mri). *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, pages 1–13, 2014.
- [121] Michael Lustig and John M Pauly. Spirit : Iterative self-consistent parallel imaging reconstruction from arbitrary k-space. *Magn Reson Med*, 64(2) :457–471, Aug 2010.
- [122] Katherine L Wright, Jesse I Hamilton, Mark A Griswold, Vikas Gulani, and Nicole Seiberlich. Non-cartesian parallel imaging reconstruction. *J Magn Reson Imaging*, Jan 2014.
- [123] Michael S Lustig. *SPARSE MRI*. PhD thesis, Stanford University, 2008.
- [124] Rachel W Chan, Elizabeth A Ramsay, Edward Y Cheung, and Donald B Plewes. The influence of radial undersampling schemes on compressed sensing reconstruction in breast mri. *Magn Reson Med*, 67(2) :363–377, Feb 2012.
- [125] Edward Brian Welch, Phillip J Rossman, Joel P Felmlee, and Armando Manduca. Self-navigated motion correction using moments of spatial projections in radial mri. *Magnetic resonance in medicine*, 52(2) :337–345, 2004.
- [126] Ghislain Vaillant, Claudia Prieto, Christoph Kolbitsch, Graeme Penney, and Tobias Schaeffter. Retrospective rigid motion correction in k-space for segmented radial mri. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 33(1) :1–10, 2014.

# Table des figures

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.1  | Formation d'une image à partir de signal RMN. . . . .                                   | 16 |
| 2.2  | Parcours de l'espace de Fourier en fonction de l'application de gradients. . . . .      | 17 |
| 2.3  | Contribution des données de l'espace de Fourier en fonction de leur position. . . . .   | 18 |
| 2.4  | Sous-échantillonnage de l'espace de Fourier. . . . .                                    | 19 |
| 2.5  | Chronogramme d'une séquence cartésienne. . . . .  | 20 |
| 2.6  | Représentation des types de trajectoires radiales. . . . .                              | 21 |
| 2.7  | Définition des coordonnées sphériques. . . . .  | 22 |
| 2.8  | Chronogramme des séquences radiales. . . . .  | 23 |
| 2.9  | Chronogramme et trajectoire d'une séquence Stack-Of-Stars UTE. . . . .                  | 24 |
| 2.10 | Interprétation graphique de l'opération de remaillage. . . . .                          | 25 |
| 2.11 | Représentation du filtre kernel Kaiser-Bessel. . . . .                                  | 26 |
| 2.12 | Correction de l'effet Roll-Off. . . . .   | 27 |
| 2.13 | Effet du sous-échantillonnage sur la fonction d'étalement du point. . . . .             | 29 |
| 2.14 | Mouvements et imagerie radiale. . . . .   | 31 |
| 2.15 | Flux et imagerie radiale. . . . .   | 32 |
| 2.16 | Effet du suréchantillonnage en lecture. . . . .   | 33 |
| 2.17 | Méthode de mesure des trajectoires 2D. . . . .  | 34 |
| 2.18 | Illustration des artefacts de déplacement chimique en imagerie radiale. . . . .         | 35 |
| 3.1  | Séquence d'angiographie dynamique. . . . .  | 39 |
| 3.2  | Homogénéité de répartition des projections. . . . .                                     | 41 |
| 3.3  | Angle d'or 2D. . . . .  | 42 |
| 3.4  | Angle d'or 3D. . . . .  | 42 |
| 3.5  | Comparaison du positionnement des projections au cours du temps. . . . .                | 43 |
| 3.6  | Sous-échantillonnage en imagerie radiale 3D avec l'angle d'or 3D. . . . .               | 44 |
| 3.7  | Chronogramme de la séquence ARM sang blanc 3D+t radiale synchronisée sur l'ECG. . . . . | 46 |
| 3.8  | Répartition grâce à l'angle d'or entre les images ciné. . . . .                         | 47 |
| 3.9  | Exemple de filtre temporel. . . . .   | 49 |



|      |   |     |
|------|---|-----|
| 3.10 | Imagerie de flux dynamique in vitro. . . . .  | 50  |
| 3.11 | Quantification des flux in vitro en fonction du sous-échantillonnage. . . . .   | 51  |
| 3.12 | Images d'ARM dynamique sur souris au niveau du polygone de Willis. . . . .  | 52  |
| 3.13 | Quantification de la progression des flux sur une carte paramétrique. . . . .   | 53  |
| 3.14 | Images d'ARM dynamique et carte paramétrique sur souris des carotides au<br>niveau du polygone de Willis. . . . .           | 54  |
| 4.1  | Images obtenues avec une séquence UTE en fonction de la concentration d'US-<br>PIO injectés. . . . .                        | 73  |
| 4.2  | Quantification du rapport contraste-sur-bruit. . . . .  | 74  |
| 4.3  | Schéma d'acquisition de la séquence 3D UTE synchronisée sur le rythme cardiaque. . . . .                                    | 76  |
| 4.4  | Combinaison et reconstruction des données. . . . .  | 77  |
| 4.5  | Images résolues dans le temps à plusieurs champs magnétiques. . . . .   | 78  |
| 4.6  | Tableau des mesures de contraste-sur-bruit. . . . .   | 79  |
| 4.7  | Images haute résolution spatiale. . . . .   | 80  |
| 4.8  | Images haute résolution temporelle. . . . .   | 81  |
| 4.9  | Images anatomiques 3D d'une souris sur différentes zones. . . . .   | 83  |
| 5.1  | Effet du sous-échantillonnage avec une séquence 3D-SOS UTE. . . . .   | 98  |
| 5.2  | Chronogramme de la séquence Stack-Of-Stars UTE auto-synchronisée sur le<br>rythme cardiaque. . . . .                        | 99  |
| 5.3  | Extraction du signal d'écho-navigateur. . . . .   | 100 |
| 5.4  | Mesure de la densité de répartition des projections. . . . .  | 102 |
| 5.5  | Influence de la trajectoire sur la qualité des images. . . . .  | 103 |
| 5.6  | Tableau des valeurs de CSB entre les méthodes de répartition d'angle d'or 2D et<br>incrémentale. . . . .                    | 104 |
| 5.7  | Quantification de l'écart-type des angles en fonction de nombre d'images ciné<br>reconstruitent. . . . .                    | 104 |
| 5.8  | Images 3D obtenues sur une souris saine avec la séquence 3D-SOS UTE auto-<br>synchronisée. . . . .                          | 106 |
| 5.9  | Images 3D obtenues sur une souris avec un infarctus du myocarde avec la sé-<br>quence 3D-SOS UTE auto-synchronisée. . . . . | 107 |
| 5.10 | Tableau des volumes et fractions d'éjection pour les souris saines et pathologiques. . . . .                                | 108 |
| 5.11 | Graphique de Bland-Altman de la fraction d'éjection. . . . .  | 108 |
| 5.12 | Analyse de la fraction d'éjection en fonction de la position dans le coeur. . . . .   | 109 |
| 6.1  | Effet du gradient bipolaire sur des spins fixes et mobiles. . . . .   | 115 |
| 6.2  | Représentation de deux méthodes d'encodage de vitesses. . . . .   | 118 |

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 6.3  | Chronogramme de la séquence 4D UTE de contraste de phase. . . . .                 | 120 |
| 6.4  | Présentation de 3 méthode d'encodage de flux. . . . .                             | 121 |
| 6.5  | Schéma acquisition des données de flux 4D. . . . .                                | 123 |
| 6.6  | Correction de la phase. . . . .   | 124 |
| 6.7  | Mesure du flux en fonction du $T_2^*$ . . . . .                                   | 125 |
| 6.8  | Quantification des vitesses en fonction du débit imposé. . . . .                  | 126 |
| 6.9  | Exemple de cartes de vitesses <i>in vivo</i> . . . . .                            | 128 |
| 6.10 | Mesure des vitesses chez des souris saines par rapport à des souris HTAP. . . . . | 129 |



# Publications et communications de l'auteur

## Publications

### Article en relation avec cette thèse

1. **Trotier AJ**, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudiere E, Franconi J, Miraux S. Time-resolved TOF MR angiography in mice using a prospective 3D radial double golden angle approach. *Magn Reson Med* 2015;73 :984-94.
2. **Trotier AJ**, Lefrançois W, Van Renterghem K, Franconi J, Thiaudière E, Miraux S. Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17 :1-10.
3. **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Ribot EJ, Franconi J, Thiaudière E, Miraux S. USPIO-enhanced 4D self-gated golden angle cardiac MRI based on a Stack-Of-Stars UTE sequence : Application on mice with acute myocardial infarction. *En cours de soumission à Journal of Magnetic Resonance Imaging*.

### Articles en collaboration

1. Hannecart A, Stanicki D, Vander Elst L, Muller RN, Lecommandoux S, Thévenot J, Bonduelle C, **Trotier A**, Massot P, Miraux S, Sandre O, Laurent S. Nano-thermometers with thermo-sensitive polymer grafted USPIOs behaving as positive contrast agents in low-field MRI. *Nanoscale* 2015;7 :3754-67.
2. Ribot EJ, Duriez TJ, **Trotier AJ**, Thiaudiere E, Franconi J, Miraux S. (2014) Self-gated bSSFP sequences to detect iron-labeled cancer cells and/or metastases in vivo in mouse liver at 7 Tesla. *J. Magn. Reson. Imaging*, 41 : 1413–1421. doi : 10.1002/jmri.24688
3. Castets CR, Ribot EJ, Lefrançois W, **Trotier AJ**, Thiaudiere E, Franconi J, Miraux S. Fast and robust 3D T1 mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7T : application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice. *NMR Biomed.*, 28, 881–889. doi : 10.1002/nbm.3327.

4. Ribot EJ, **Trotier AJ**, Castets CR, Dallaudiere B, Thiaudière E, Franconi J, Miraux S. Free-breathing 3D diffusion MRI for high-resolution hepatic metastasis characterization in small animals. *En révision majeur dans Clinical & Experimental Metastasis*.
5. Ribot EJ, Wecker D, **Trotier AJ**, Dallaudiere B, Lefrançois W, Thiaudière E, Franconi J, Miraux S. Water selective imaging and bSSFP banding artifact correction in humans and small animals at 3T and 7T. *En révision mineur dans PLOSONe*.

## Communications

### Communications Internationnales

1. Oral : **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Franconi J, Thiaudiere E, Miraux S. USPIO enhanced 4D flow imaging of the mouse cardiovascular system at 7T with an ultrashort echo time sequence. *2015 SCMR/EuroCMR Joint Scientific Sessions*, Nice, 4-7 Février 2015.
2. Power Presentation : **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Franconi J, Thiaudiere E, Miraux S. USPIO enhanced 3D-cine Phase Contrast of the whole cardiovascular system in small animals at 7T with an Ultrashort Echo Time Sequence. *Joint Annual Meeting ISMRM MR Flow and Motion Workgroup*, Toronto, 30 Mai-5 Juin 2015.
3. E-Poster : **Trotier AJ**, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudiere E, Franconi J, Miraux S. Vastly undersampled time-resolved TOF MR angiography in mice with a prospective 3D radial double golden angle approach. *Joint Annual Meeting ISMRM - ESMRMB*, Milan, 10-16 Mai 2014.
4. E-Poster : **Trotier AJ**, Lefrançois W, Van Renterghem K, Franconi J, Thiaudière E, Miraux S. Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Toronto, 30 Mai-5 Juin 2015.
5. E-Poster : **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Franconi J, Thiaudiere E, Miraux S. USPIO enhanced 3D-cine Phase Contrast of the whole cardiovascular system in small animals at 7T with an Ultrashort Echo Time Sequence. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Toronto, 30 Mai-5 Juin 2015.

### Communications Nationales

1. Oral : **Trotier AJ**, Miraux S. Développements de nouvelles séquences d'imagerie cardiovasculaire chez le petit animal basées sur des trajectoires radiales. *Journée scientifique du Labex-Trail*, Bordeaux, 25 juin 2014.
2. Oral : **Trotier AJ**, Castets CR, Miraux S. Nouvelles méthodes d'imagerie cardio-vasculaire chez le petit animal basées sur des séquences à temps d'écho court et l'injection d'agent

- de contraste paramagnétique. *Conférence dans le laboratoire du CRMBM - UMR 7339*, Marseille, 09 Février 2015.
3. Oral : **Trotier AJ**, Lefrançois W, Castets CR, Franconi J, Miraux S. IRM cardio-vasculaire robuste sur un modèle d'infarctus du myocarde aigu chez la souris grâce à une séquence 3D Stack-Of-Stars UTE auto-synchronisé sur le rythme cardiaque et injection d'un agent de contraste à base de nanoparticules de fer. *Journée scientifique de la SFR TecSan*, université de Bordeaux, 12 Mai 2015.
  4. Poster : **Trotier AJ**, Franconi J, Miraux S. Angiographie par Résonance Magnétique, résolue dans le temps, avec une méthode 3D radiale fortement sous-échantillonnée. *Journée scientifique de la SFR TecSan*, Université de Bordeaux, 27 juin 2013.
  5. Poster : **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudière E, Franconi J, Miraux S. Time-Resolved TOF MR Angiography in Mice Using a Prospective 3D Radial Double Golden Angle Approach. *Journée scientifique de la SFR TecSan*, université de Bordeaux, 24 juin 2014.
  6. Poster : **Trotier AJ**, Van Rentenghem K, Lefrançois W, Castets CR, Franconi J, Miraux S. USPIO enhanced high resolution mouse cardio-vascular imaging with 3D-cine UTE sequence at 4.7, 7 and 9.4T. *Journée scientifique de la SFR TecSan*, université de Bordeaux, 24 juin 2014.
  7. Poster : **Trotier AJ**, Castets CR, Lefrançois W, Ribot EJ, Thiaudière E, Franconi J, Miraux S. Time-Resolved TOF MR Angiography in Mice Using a Prospective 3D Radial Double Golden Angle Approach. *Journée scientifique du Labex-Trail*, Bordeaux, 25 juin 2014.
  8. Poster : **Trotier AJ**, Van Rentenghem K, Lefrançois W, Castets CR, Franconi J, Miraux S. USPIO enhanced high resolution mouse cardio-vascular imaging with 3D-cine UTE sequence at 4.7, 7 and 9.4T. *Journée scientifique du Labex-Trail*, Bordeaux, 25 juin 2014.
  9. Poster : **Trotier AJ**, Lefrançois W, Castets CR, Franconi J, Miraux S. IRM cardio-vasculaire haute résolution chez le petit animal rehaussé par un agent de contraste à base de nanoparticules de fer avec une séquence 3D UTE ciné à 4,7/7 et 9,4T. *Journée scientifique de la SFR TecSan*, Université de Bordeaux, 12 Mai 2015.

---

## Nouvelles stratégies d'acquisitions non cartésiennes pour l'IRM cardiovasculaire du petit animal.

L'imagerie cardiovasculaire par RMN est encore aujourd'hui un véritable défi. La difficulté réside dans la nécessité d'acquérir des images avec de fortes résolutions spatiale et temporelle en un temps limité, et dans certains cas sur des zones en mouvement. Alors que la plupart des images sont acquises avec des trajectoires cartésiennes, notre choix s'est porté sur l'utilisation de trajectoires 3D radiales comme alternative. En effet, celles-ci bénéficient de nombreux avantages comme leur faible sensibilité aux artefacts de mouvements et de flux ainsi que la possibilité de fortement sous-échantillonner les acquisitions. Ainsi, l'objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles méthodes utilisant les propriétés des acquisitions radiales pour l'imagerie cardiovasculaire 3D anatomique et fonctionnelle chez le petit animal à hauts champs magnétiques.

Tout d'abord, une méthode de mesure des flux sanguins en 3D a été mise au point, basée sur le phénomène de temps-de-vol. L'utilisation de trajectoires radiales a permis de réduire fortement les temps d'acquisition tout en améliorant les résolutions spatiale et temporelle des images par rapport aux méthodes cartésiennes.

Ensuite, en combinant l'utilisation de nanoparticules de Fer qui possèdent une rémanence vasculaire importante avec des séquences radiales à temps d'écho ultracourt, nous avons montré que l'acquisition d'images anatomiques cardiaques et vasculaires très haute résolution pouvait être réalisée de manière prospective ou bien retrospective grâce à l'ajout d'un écho-navigateur dans la séquence permettant l'auto-synchronisation cardiaque.

Enfin, cette même méthode a été employée pour réaliser l'imagerie de flux 4D sur l'entière du système cardio-pulmonaire de l'animal.

Les séquences développées lors de ce travail et les résultats obtenus en imagerie anatomique et fonctionnelle montrent l'intérêt et la robustesse des méthodes non cartésiennes en imagerie préclinique. Elles peuvent ouvrir la voie à de nouvelles stratégies en imagerie clinique.

**Mots clés :** IRM préclinique, 3D+t, trajectoire radiale, cardiovasculaire, mesure de flux.

---

## New strategies of non-cartesian acquisitions for cardiovascular small animal MRI.

Cardiovascular imaging using NMR is still a real challenge. The difficulty relies on the need to acquire images with high temporal and spatial resolutions, in a limited acquisition time and in some cases of moving areas. While most images are acquired with cartesian trajectories, the use of 3D radial trajectories was explored as an alternative. Indeed, they benefit from various advantages like their low sensitivity to flow and motion artefacts as well as the opportunity to highly undersample acquisitions. Thus, the aim of this thesis was to develop new acquisition strategies using radial trajectory properties for 3D cardiovascular anatomical and functional imaging in small animals at high magnetic fields.

First, a method for measuring blood flow in 3D was developed, based on a time-of-flight effect. The use of radial trajectories allowed to highly reduce acquisition times while increasing spatial and temporal resolutions compared to cartesian acquisitions.

Then, combining the injection of iron nanoparticles which have a long vascular remanence with ultrashort echo time radial acquisitions, we showed that anatomical cardiac images with a high spatial resolution could be obtained prospectively or retrospectively by adding a navigator echo in the sequence in order to synchronize the reconstruction to the cardiac cycle.

Finally, this method was used to perform 4D flow imaging on the entire cardiopulmonary system of the animals.

The sequences developed during this work and the results obtained in anatomical and functional imaging show the interest and the robustness of non cartesian methods in preclinical imaging. They paves the way to the development of new strategies in clinical imaging.

**Keywords :** Preclinical MRI, 3D+t, radial trajectories, cardiovascular, flow measurement.

---